Daniel Angeli de Moraes

Nanopartículas magnéticas decoradas com nanopartículas metálicas visando aplicações em biomedicina.

Exemplar revisado

O exemplar original encontra-se em acervo reservado na Biblioteca do IQSC-USP

Dissertação apresentada ao Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre em ciências.

Área de concentração: Físico-química

Orientador: Prof. Dr. Laudemir Carlos Varanda

São Carlos
2012

Ficha Catalográfica elaborada pela Seção de Referência e Atendimento ao Usuário do SBI/IQSC

Moraes, Daniel Angeli de
Nanopartículas magnéticas decoradas com nanopartículas metálicas visando aplicações em biomedicina. / Daniel Angeli de Moraes. -- São Carlos, 2012.
69 p.

Dissertação (Mestrado) – Instituto de Química de São Carlos / Universidade de São Paulo, 2012.
Edição revisada

Orientador: Prof. Dr. Laudemir Carlos Varanda

1. Nanopartículas de magnetita. 2. Nanopartículas de ouro. 3. Estrutura núcleo-satélites. I. Título.

Referências Bibliográficas
conferidas pelo SBI/IQSC

À Deus pela esperança e "força" despertadas à cada dia

À minha mãe Dona Angeli pelo o amor, confiança e inspiração em todos os dias da minha vida

À minha filha Nina pelo o amor, alegria e amadurecimento que tenho a cada dia com ela

Aos meus irmãos Claudinho e Elias pelo amor e confiança

À minha namorada Gisele pelo amor e companheirismo

Dedico este trabalho!

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Laudemir Carlos Varanda pela oportunidade de trabalho, orientação, ensinamentos, amizade e paciência.

Ao Prof. Dr. Emerson Rodrigues de Camargo pelos ensinamentos e amizade durante minha graduação.

Aos companheiros do Grupo de Materiais Coloidais Beck, Jão, Jeca, Perereca, Piá, Maradona, Nayane, Gustavo, Mônica, Simone e Denivaldo pela amizade, apoio e discussões durante os “cafés”.

Aos amigos que fiz aqui em São Carlos desde 2006, dentre os quais o pessoal de maior conivência, Jaú, Léo, Luiz Otávio, Condô, Briant, Torrinha, Strog e Nabor, Tio Phill pela amizade e todos bons momentos vividos.

À todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

Ao Instituto de Química de São Carlos–USP, por toda a infraestrutura disponibilizada, aos docentes do IQSC e IFSC e funcionários do IQSC, pelo trabalho de excelente qualidade prestado, os quais muito contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Grupo de Eletroquímica do IQSC, ao Laboratório de Caracterização Estrutural da UFSCar, ao Prof. Dr. Daniel Reinaldo Cornejo do IF-USP, que muito gentilmente disponibilizou equipamento para caracterização magnética extremamente necessária para a obtenção dos resultados apresentados e discutidos neste trabalho.

À CNPq pela bolsa concedida,

À CNPq e à FAPESP pelo apoio financeiro.

RESUMO

A conjugação entre as nanopartículas (NPs) de diferentes materiais, por meio de ligações químicas entre as moléculas orgânicas presentes na superfície das NPs, pode produzir nanoestruturas *core-satéllites* multifuncionais com potenciais aplicações no campo biomédico. O objetivo deste estudo foi obter nanoestruturas *core-satéllites* ou conjugadas, com NPs de Fe_3O_4 e Au, por meio de reações químicas específicas entre moléculas orgânicas presentes nas superfícies das NPs. As NPs de Fe_3O_4 foram sintetizadas utilizando rotas de decomposição térmica, resultando em NPs com tamanho e forma controlados. O ácido oleico presente na superfície das NPs de Fe_3O_4, como sintetizadas, foi substituído pelos ligantes, 3-aminopropiltrimetoxisilano (APTMS) ou 3-mercaptopropiltrimetoxisilano (MPTMS). NPs de Au esféricas de 5,7 nm foram sintetizadas pelo método de Brust modificado, e a sua superfície foi modificada usando o ácido mercaptoundecanoico (AMU). A conjugação entre as NPs de Au e Fe_3O_4 foi realizada por duas vias diferentes. Primeiramente, usando os grupos amina-terminais livres das NPs Fe_3O_4@APTMS e os grupos carboxilatos das NPs Au@MUA e, depois, com a utilização dos grupos tióis das NPs Fe_3O_4@MPTMS e as NPs de Au, antes da modificação de superfície. Após a conjugação o comportamento superparamagnético das NPs de Fe_3O_4 foi preservado, mas a banda plasmon das NPs de Au apresentou um alargamento e um *red-shift*. Como esperado, a incorporação de materiais não magnéticos nas NPs magnéticas, resultou em uma pequena diminuição na magnetização de saturação em comparação com as NPs como sintetizadas. O alargamento observado na banda plasmon pode ser explicado pela agregação das NPs de Au, no entanto as influências magnéticas não podem ser discutidas.

Palavras-chave: Nanopartículas de magnetita; Nanopartículas de ouro; Modificação de superfície; Estrutura core-satellites; Biomedicina.

ABSTRACT

The conjugation between nanoparticles (NPs) of different materials by using chemical bonds between organic molecules present on NPs surfaces can produce multifunctional core-satellites nanostructures and to provide potential applications in biomedical field. The aim of this study was to obtain core-satellites or conjugated nanostructures with Fe_3O_4 and Au NPs by specific reactions between organic molecules bonded on NPs surface. The Fe_3O_4 NPs were synthesized by using thermal decomposition routes leading to size-and shape-controlled NPs. As-synthesized Fe_3O_4 surface nanoparticles present oleic acid on surface, which was replaced by either (3-aminopropyl)trimethoxysilane (APTMS) or (3-mercaptopropyl)trimethoxylane (MPTMS) ligands. Spherical 5.7 nm Au NPs were synthesized by modified Brust method, and its surface was properly modified by using 11-mercaptoundecanoic acid (MUA). The conjugation between Au and Fe_3O_4 NPs was performed by two different routes. Firstly, using the free amine-terminal groups from Fe_3O_4@APTMS and the carboxylates groups from Au@MUA and, secondly, using thiols groups from Fe_3O_4@MPTMS and as-synthesized naked Au NPs. After conjugation, the superparamagnetic behavior of the Fe_3O_4 NPs was preserved, but the plasmon band has red-shifted and broadened. As expected the incorporation of non-magnetic materials onto the magnetic NPs, the saturation magnetization presents small decrease compared to as-synthesized NPs. Observed broadening in the plasmonic band can be explained by Au NPs aggregation, but the magnetic influences can not be discussed.

Keywords: Magnetite nanoparticles; Gold nanoparticles; Surface modification; Core-satellites structure; Biomedicine.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Ilustração para os movimentos eletrônicos, a) de orbital e b) de spin.....12
Figura 2 - Ilustração do comportamento magnético de um material diamagnético, a) ausência de um campo magnético externo (*H*=0), e b) na presença de um campo magnético (*H*≠0).....14
Figura 3 - Ilustração do comportamento de um material paramagnético, a) ausência de um campo magnético externo (*H*=0), e b) na presença de um campo magnético (*H*≠0). 14
Figura 4 - Ilustração, a) comportamento de um material ferromagnético na ausência de um campo magnético externo (H=0), b) domínios magnéticos, e c) parede de domínio. 15
Figura 5 - Ilustração mostrando o alinhamento dos momentos magnético em: a) MnO (material antiferromagnético) e b) Fe_3O_4 (material ferrimagnético). 16
Figura 6 – Ilustrações: a) curva de histerese, magnetização em função de *H*; b) magnetização inicial. 17
Figura 7 - Representações: a) variação da coercividade intrínseca em função do diâmetro do material magnético, b) curvas de magnetização associadas à variação da coercividade intrínseca.....18
Figura 8 - Representação da oscilação dos elétrons de condução em uma partícula esférica induzida pela componente elétrica da radiação eletromagnética. 20
Figura 9 - Ilustração esquemática da formação de dipolos oscilantes induzidos pela incidência da radiação eletromagnética juntamente com exemplos de espectros de absorção, a) nanoesferas e b) nanobastões.[8,19,20] 22
Figura 10 - Esquema ilustrativo de estratégias para fabricar nanoestruturas multifuncionais magnéticas 23
Figura 11 - Nanoestruturas: (a) casca-caroço, (b) heterodímeros e (c) núcleo-satélites. 24
Figura 12 - Aparato experimental utilizados nas sínteses de NPs de Fe_3O_4.....27
Figura 13 - Fluxograma das sínteses de NPs de Fe_3O_4, a) Metodo Poliol modificado, e b) crescimento mediado por semente. 29
Figura 14 - Fluxograma das sínteses de NPs de Fe_3O_4 na presença de TEG.....30
Figura 15 - Fluxograma das sínteses de NPs de Fe_3O_4 em ausência de pólios, a) primeira e segunda rotas, e b) terceira rota. 32

Figura 16 – a) Fluxograma da síntese de NPs de Au, e b) aparato experimental utilizado. 34
Figura 17 - Fluxograma das conjugações entre NPs de ouro e magnetita, a) primeira rota e, b) segunda rota. 36
Figura 18 - Difratogramas das amostras obtidas por diferentes rotas de decomposição térmica: Amostras, A1(preto), A2(azul), A3(laranja) e A4(bege). E os padrões difração (JCPDS): maghemita (vermelho) e magnetita (verde). 39
Figura 19 - Difratogramas das amostras obtidas por diferentes rotas de decomposição térmica: Amostras, A5(preto), A6(azul), A7(laranja) e A8(bege). E os padrões difração (JCPDS): maghemita (vermelho) e magnetita (verde). 40
Figura 20 - a), c) e e) micrografias A1, A2, e A3, respectivamente. b) ajuste gaussiano da distribuição de tamanho para amostra A1, d) e f) histogramas e ajustes log-normal das distribuições de tamanho para as amostras A2 e A3, respectivamente. 41
Figura 21 - a) e c) Micrografias das amostras A4 e A5, respectivamente. b) e d) Histogramas e ajustes gaussiano para as amostras A4 e A5. 43
Figura 22 - Diagrama da variação de energia livre de Gibbs para a formação de núcleos em uma nucleação homogênea. Em azul a variação da energia livre em relacionada à superfície, em vermelho, a variação relacionada *bulk* do núcleo e, em preto, variação total de energia.[1].....44
Figura 23 - a), c), e e) Micrografias das amostras A6, A7 e A8, respectivamente. b) e d) Histogramas e ajuste gaussiano das distribuições de tamanho para as amostras A6 e A7, respectivamente.f) Histograma e ajuste log-normal da distribuição de tamanho para a amostra A8. 45
Figura 24 - a) Espectro de FTIR da amostra A8. b) Espectros de magnetita e maghemita.[52] 47
Figura 25 - Espectros de FTIR: a) em preto, A8@APTMS (após modificação de superfície); em vermelho, A8 (como sintetizadas); em azul, APTMS puro; b) ampliação do espectro da mostra A8@APTMS na região de 2000 a 400 cm^{-1}.....48
Figura 26 - Espectros de FTIR: a): em preto, A8@MPTMS (após modificação de superfície); em vermelho, A8 (como sintetizadas); em azul, MPTMS puro; b) ampliação do espectro da mostra A8@MPTMS na região de 2000 a 400 cm^{-1}. 49
Figura 27 - a) Micrografia da amostra B1. b) Histograma e ajuste gaussiano da distribuição de tamanho para a amostra B1. 50

Figura 28 - a) Espectros de FTIR: a): em preto, B1 (como sintetizadas); em vermelho, B1@AMU (após modificação de superfície). b) Espectro de $NaBH_4$,[47]. ...51
Figura 29 - a) Micrografia da amostra B1@AMU. b) Espectros de Uv-Vis: em vermelho, amostra B1@AMU dispersa em água; em preto, amostra B1 dispersa em água. 52
Figura 30 - Espectros de FTIR: em preto, amostra CS1 (após a etapa de conjugação); em vermelho, amostra A8@MPTMS; e em azul, amostra B1.....53
Figura 31 - Micrografia da amostra CS1. 54
Figura 32 - Esquema representativo do mecanismo de conjugação entre as NPs de Au e magnetita, via formação de amida. 55
Figura 33 - Espectros de FTIR: em preto, CS2 (após a etapa de conjugação); em vermelho, A8@APTMS; e em azul, B1@AMU. 56
Figura 34 - Deconvolução gaussiana da região entre 1510-1760cm^{-1}. Os picos 1 e 2 refere-se ao estiramento da da ligação C=O de acido carboxílico, o pico 3 refere-se ao estiramento da ligação C=O do grupo amida, o pico 4 refere-se à deformação da ligação N-H do grupo amida e o pico 5 refere-se à deformação do grupo CNH da amida na conformação trans. 57
Figura 35 - Micrografia da amostra CS2. 58
Figura 36 - Curvas de magnetização em função do campo magnético aplicado obtidas à 300 K. Em vermelho, amostra CS1; em azul, amostra CS2; em verde, amostra A8. 59
Figura 37 - Espectros de UV-Vis. Em vermelho, dispersão aquosa da amostra CS1 (material conjugado); em azul, dispersão aquosa da amostra B1 (NPs de Au usadas na conjugação). 60
Figura 38 - Espectros de UV-Vis. Em vermelho, dispersão aquosa da amostra CS2 (material conjugado); em azul, dispersão aquosa da amostra B1@AMU (NPs de Au usadas na conjugação). 61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Amostras obtidas pelo método poliol modificado e crescimento mediado por semente. 29
Tabela 2 - Amostras obtidas na presença de TEG.....30
Tabela 3 - Amostras obtidas nas síntese em ausência de polióis 31
Tabela 4 - Amostras de Fe_3O_4 obtidas após a modificação de superfície. 33
Tabela 5 - Dispersões gotejadas na grade de cobre para analise por MET. 37
Tabela 6 - Dados analisados nas imagens de MET, para as diferentes rotas de decomposição térmica. 46
Tabela 7- Frequências de absorção na região do infravermelho usadas para a análises de modificação de superfície da amostra A8.[46,53,54,55] 49
Tabela 8 - Frequências de absorção na região do infravermelho usadas para a analises da formação de grupos amida na etapa de conjugação das NPs de Au e magnetita.[54,57] 57

SUMÁRIO

1 Introdução 11
1.1 Propriedades de Nanopartículas 11
1.1.1 Propriedades magnéticas de Nanopartículas 12
1.1.2 Propriedades ópticas de Nanopartículas 19
1.2 Nanoestruturas multifuncionais em Biomedicina 22
2 Objetivos 26
2.1 Meta 26
2.2 Objetivos específicos 26
3 Parte experimental 27
3.1 Síntese e modificação da superfície NPs de magnetita 27
3.1.1 Sínteses a partir decomposição térmica em presença de polióis 27
3.1.2 Sínteses a partir de decomposição térmica em ausência de polióis. 30
3.1.3 Modificação de superfície de NPs de magnetita. 32
3.2 Síntese e modificação de superfície de NPs de Au 33
3.3 Conjugação das NPs de ouro e Magnetita 34
3.4 Caracterização das amostras 36
4 Resultados e discussões 39
4.1 Síntese de NPs de magnetita 39
4.2 Modificação das superfícies de NPs de magnetita 48
4.3 Síntese e modificação de superfície de NPs de ouro 50
4.4 Conjugação das NPs de Au e Magnetita 52
4.4.1 Investigação dos procedimentos de conjugação 52
4.4.2 Caracterização das propriedades magnéticas e plasmônicas dos materiais conjugados 58
5 Conclusões 62
Referências 64

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas o campo de pesquisas constituído pela nanociência e nanotecnologia vem despertando grande interesse da comunidade científica. Entre as diversas definições para nanociência e nanotecnologia, estas podem ser entendidas, respectivamente, como o estudo das relações fundamentais entre propriedades e fenômenos físicos com a dimensão do material em escala nanométrica (nanomateriais), e como a tecnologia de projetar, fabricar e aplicar as nanoestruturas.[1] Sendo um campo multidisciplinar, diferentes profissionais como, químicos, físicos, biólogos, engenheiros, entre outros apresentam fundamentais papéis na compreensão e desenvolvimento da área.

O grande interesse cientifico em nanomateriais é devido às propriedades diferenciadas das nanopartículas (NPs) em relação aos sólidos estendidos (do inglês, *bulk material*) e às espécies atômicas ou moleculares discretas das quais são derivadas.[2] Consequentemente, o interesse se estende às promissoras aplicações nas mais diversas áreas, como: catálise,[3] biológicas,[4] biomedicina,[5] e dispositivos óptico-eletrônicos,[6] que tais propriedades venham a possibilitar.

Ao que se refere à área de biomedicina, destacam-se pesquisas sobre possíveis aplicações de nanomateriais como carregadores para entrega controlada de fármacos (do inglês, *drug delivery*), separação de proteínas e de células, detecção de bactérias e sondas de processamento de imagens multimodais.[7] Neste contexto se tem uma grande procura pela obtenção de nanoestruturas multifuncionais, as quais são obtidas pela combinação de diferentes nanomateriais, sendo possível observar mais de uma funcionalidade em um único sistema nanoestruturado. Este trabalho propõe obter um sistema composto por NPs de magnetita e NPs de ouro, combinando-as em uma nanoestrutura do tipo *core-satellites*, de modo que o sistema venha a possuir propriedades magnéticas e ópticas conjugadas, com vistas à possível aplicação em nanomedicina.

1.1 PROPRIEDADES DE NANOPARTÍCULAS

As propriedades diferenciadas de NPs como, as propriedades ópticas em NPs de semicondutores e metálicas, e o fenômeno de superparamagnetismo em NPs de materiais ferromagnéticos ou ferrimagnéticos são consequentes do tamanho

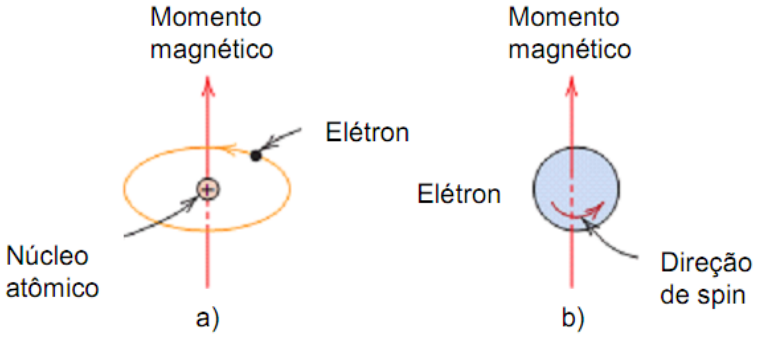
reduzido, e surgem em função de alguns fatores. Entre os tais fatores cabe citar, a alta relação superfície/volume, alta energia de superfície, confinamento espacial e efeitos quânticos de tamanho.[1,8] Assim as propriedades podem ser moduladas em função do tamanho (do inglês, *size tunable*), sendo discutidas algumas destas propriedades, diretamente associadas a este trabalho, nas próximas seções.

1.1.1 PROPRIEDADES MAGNÉTICAS DE NANOPARTÍCULAS

Para a compreensão sobre o comportamento magnético em NPs faz-se necessário entender a origem do magnetismo em nível atômico, sua relação com o comportamento magnético macroscópico exibido pelos materiais e, então, entender como a variação do tamanho em escala nanométrica pode influenciar em tais propriedades.

Forças magnéticas, que podem ser descritas em termos de campo, são geradas pelo movimento de partículas eletricamente carregadas.[9] No átomo essas forças são originadas por dois movimentos diferentes dos elétrons, o primeiro é o movimento orbital ao redor do núcleo que gera um pequeno campo magnético e, possui um momento magnético ao longo do eixo de rotação, o segundo é o movimento de rotação em torno de seu próprio eixo (*spin*) que gera um momento magnético ao longo deste eixo. Assim cada elétron em um átomo possui um momento magnético eletrônico constituído pelos momentos magnéticos de orbital e de spin, como esquematizado na Figura 1.

Figura 1 - Ilustração para os movimentos eletrônicos, a) de orbital e b) de spin.



Fonte: CALLISTER, W. D. **Materials science and engineering**: an introduction. 7. ed. New York: John Wiley & Sons, 2007. 832 p.

Um átomo é constituído de muitos elétrons, e sendo os momentos magnéticos eletrônicos grandezas vetoriais, a soma vetorial de todos resulta no momento

magnético atômico, descrito de forma simplificada na equação 1. Apesar de o núcleo ser constituído por partículas carregadas e, consequentemente, possuir um pequeno momento magnético, sua contribuição é desprezível quando comparado ao momento magnético dos elétrons.[9,10]

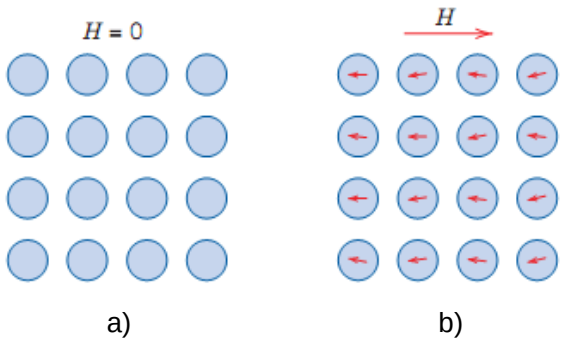
$$\vec{\mu}_{at.} = \sum \vec{\mu}_l + \vec{\mu}_s \quad (1)$$

Onde, $\vec{\mu}_{at.}$ é o momento magnético atômico, $\vec{\mu}_l$ o momento magnético de orbital e $\vec{\mu}_s$ o momento magnético de spin.

Os momentos magnéticos de orbitais de pares de elétrons podem se cancelar uns com os outros, assim como os momentos magnéticos de spin, por exemplo, um elétron com spin $+{}^{1}/_{2}$ cancelará outro com spin $-{}^{1}/_{2}$. Deste modo, há duas possibilidades para momento magnético atômico sendo: *i)* os momentos magnéticos de todos os elétrons orientam-se de forma a se cancelarem, gerando um momento magnético atômico nulo; sendo o átomo denominado diamagnético, *ii)* os momentos magnéticos de todos os elétrons se cancelam apenas parcialmente, de modo que o momento magnético atômico resultante não seja nulo e o átomo é denominado paramagnético.[10]

Existem cinco tipos de magnetismo que um material pode apresentar macroscopicamente, diamagnetismo, paramagnetismo, ferromagnetismo e, ainda antiferromagnetismo e ferrimagnetismo que são subclasses de ferromagnetismo. O diamagnetismo é induzido por uma variação do movimento orbital dos elétrons causada pela aplicação de um campo magnético externo (*H*), permanecendo somente enquanto o campo magnético externo é aplicado, sua magnitude é extremamente baixa e em direção oposta à *H*. Apesar de todos os materiais apresentarem este tipo de magnetismo, por ser de baixa magnitude, ele é observado macroscopicamente apenas em matérias que não apresentam nenhum dos demais tipos de magnetismo. A condição para isto é que, os átomos constituintes do material sejam diamagnéticos, a Figura 2 ilustra o comportamento magnético deste tipo de material, chamado diamagnético.[9,10]

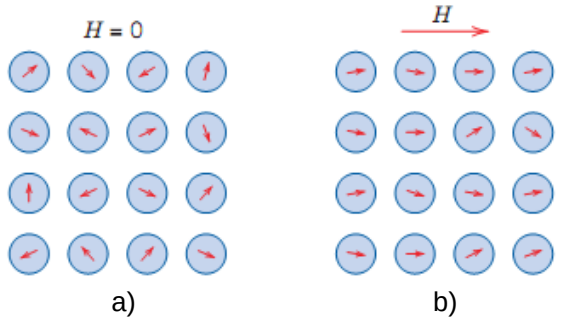
Figura 2 - Ilustração do comportamento magnético de um material diamagnético, a) ausência de um campo magnético externo (*H*=0), e b) na presença de um campo magnético (*H*≠0)



Fonte: CALLISTER, W. D. **Materials science and engineering**: an introduction. 7. ed. New York: John Wiley & Sons, 2007. 832 p.

Os demais tipos de magnetismo aparecem quando os momentos magnéticos atômicos constituintes do material não são nulos. Para os materiais chamados paramagnéticos, na ausência de um campo magnético externo a orientação dos momentos magnéticos atômicos é aleatória de modo que o material não apresente magnetização nesta condição. Quando um campo magnético externo (*H*) é aplicado os momentos magnéticos atômicos se alinham na mesma direção de *H*, surgindo uma magnetização de baixa magnitude nesta mesma direção,[9,11] o comportamento paramagnético é ilustrado na Figura 3

Figura 3 - Ilustração do comportamento de um material paramagnético, a) ausência de um campo magnético externo (*H*=0), e b) na presença de um campo magnético (*H*≠0).

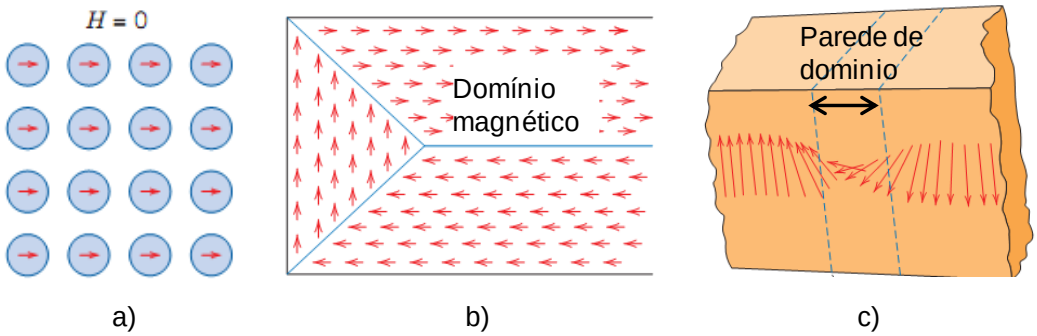


Fonte: CALLISTER, W. D. **Materials science and engineering**: an introduction. 7. ed. New York: John Wiley & Sons, 2007. 832 p.

Os materiais ferromagnéticos são aqueles que apresentam certa magnetização permanente na ausência de um campo magnético externo. Devido ao acoplamento dos momentos magnéticos de átomos vizinhos que se alinham uns com os outros, mesmo na ausência de um campo magnético externo. A forma como este acoplamento surge é complexa e não compreendida completamente, mas está relacionada com a estrutura eletrônica do material, Figura 4a). Estes acoplamentos

ocorrem em regiões de volumes do material, denominadas de domínios magnéticos, Figura 4b), separados por paredes de domínios, através das quais a direção de magnetização é gradualmente modificada, Figura 4c).[9]

Figura 4 - Ilustração, a) comportamento de um material ferromagnético na ausência de um campo magnético externo (H=0), b) domínios magnéticos, e c) parede de domínio.

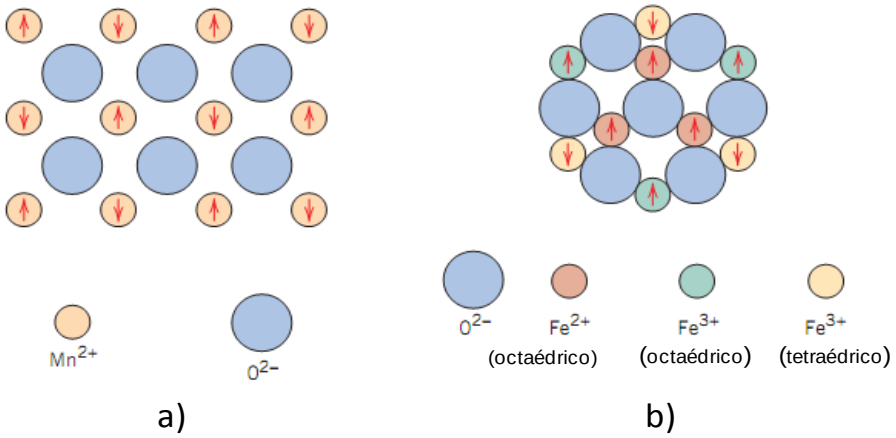


Fonte: CALLISTER, W. D. **Materials science and engineering**: an introduction. 7. ed. New York: John Wiley & Sons, 2007. 832 p.

O antiferromagnetismo e o ferrimagnetismo são ditos como subclasses de ferromagnetismo por suas origens também estarem relacionadas com o acoplamento dos momentos magnéticos de átomos vizinhos. Para os materiais antiferromagnéticos os acoplamentos entre os momentos magnéticos ocorrem de forma antiparalela, ocasionando o cancelamento completo dos momentos magnéticos ao longo do material, Figura 5a). Nos materiais ferrimagnéticos os acoplamentos entre os momentos magnéticos ocorrem nas formas paralela e antiparalela, e ainda, estes materiais são compostos por dois ou mais íons magnéticos diferentes, assim este conjunto como um todo resulta em um cancelamento parcial dos momentos magnéticos. Por permanecer momentos magnéticos não cancelados no material, este possui comportamento magnético similar ao material ferromagnético.

As ferritas são exemplos de materiais ferrimagnéticos, elas apresentam uma estrutura cristalina do tipo espinélio inverso, como a magnetita (Fe_3O_4). Na magnetita os íons Fe^{3+} que ocupam os sítios tetraédricos e os íons Fe^{3+} de sítios octraédricos cancelam seus momentos magnéticos por estarem alinhados antiparelamente. Assim apenas os momentos magnéticos dos íons Fe^{2+} contribuem para a magnetização do material na ausência de um campo externo, Figura 5b).

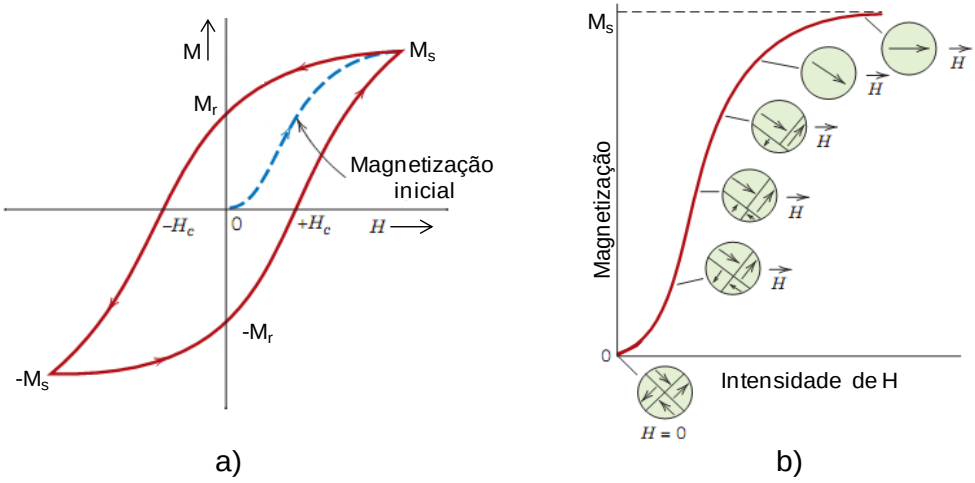
Figura 5 - Ilustração mostrando o alinhamento dos momentos magnético em: a) MnO (material antiferromagnético) e b) Fe_3O_4 (material ferrimagnético).



Fonte: CALLISTER, W. D. **Materials science and engineering**: an introduction. 7. ed. New York: John Wiley & Sons, 2007. 832 p.

Materiais ferro e ferrimagnéticos apresentam comportamento de histerese em relação à sua magnetização em função da variação de um campo magnético externo, como mostrada na Figura 6a). Inicialmente o material não magnetizado é colocado na presença de um campo magnético externo, *H*. Na medida em que *H* aumenta, a forma e o tamanho dos domínios se modificam pelo movimento das paredes de domínios, permitindo que ocorra um alinhamento máximo dos domínios magnéticos na mesma direção de *H*, Figura 6b). Nesta condição o material apresenta uma magnetização máxima M_s, denominada magnetização de saturação. Quando *H* é reduzido, ocorre uma desmagnetização do material por um caminho diferente da magnetização inicial, decorrente do acoplamento entre os domínios magnéticos. Quando *H* se torna zero, o material mantém uma magnetização residual chamada de magnetização remanescente (M_r). Aplicando *H* na direção oposta, a magnetização do material chega à zero, e a magnitude de *H* neste momento é - H_c, ou seja H_c é a magnitude do campo magnético externo necessário para desestabilizar a magnetização remanescente do material, sendo conhecido como coercividade ou campo coercivo. O ciclo completo é obtido aplicando o campo até obter uma magnetização máxima negativa, - M_s, e posteriormente invertendo a direção do campo até se alcançar M_s, como ilustrado na Figura 6a).

Figura 6 – Ilustrações: a) curva de histerese, magnetização em função de *H*; b) magnetização inicial.



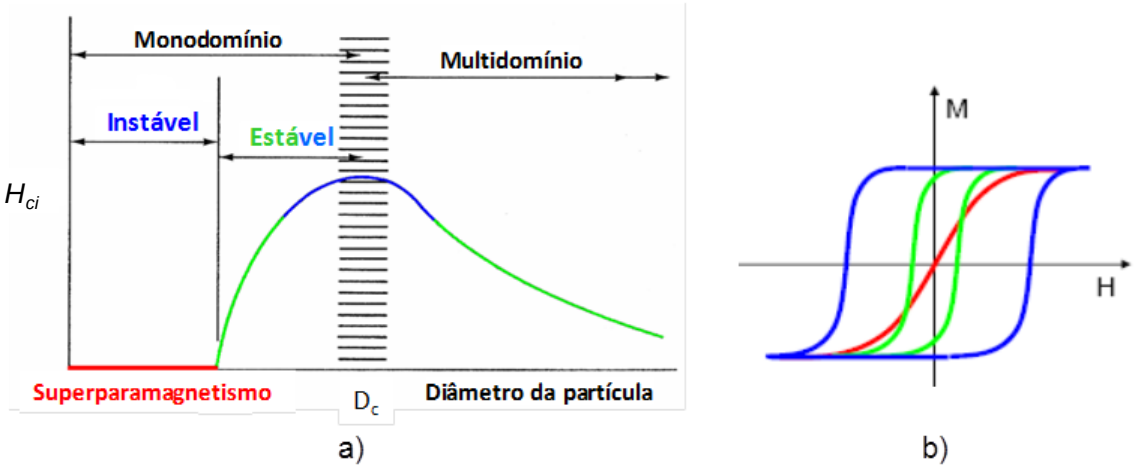
a) b)

Fonte CALLISTER, W. D. **Materials science and engineering**: an introduction. 7. ed. New York: John Wiley & Sons, 2007. 832 p.

Os domínios magnéticos são formados para diminuir a energia magnetostática, a qual está relacionada à magnetização do material, e será menor quanto menor for tal magnetização. Sendo assim, do ponto de vista energético, é favorável a formação de domínios já que estes diminuem a magnetização do material. Entretanto, a formação de multidomínios demanda a produção de paredes de domínios, as quais estão associadas a uma energia que se contrapõe ao ganho energético da formação dos domínios. Com a diminuição do tamanho do material é alcançado um diâmetro crítico (D_c), a partir do qual o ganho energético resultante da formação de domínios é menor que o gasto energético para a formação das paredes. Nesta condição torna-se mais favorável, do ponto de vista energético, a formação de um monodomínio magnético. Sendo o diâmetro crítico D_c característico do tipo de material, e geralmente encontra-se na faixa de algumas dezenas de nanômetros.[11]

A intensidade da coercividade de um material varia em função do seu tamanho passando por um máximo nas proximidades de D_c, Figura 7a). Esta dependência ocorre porque os fatores que afetam a coercividade do material, tais como, número de domínios, tamanho dos domínios e os mecanismos de desmagnetização do material, que podem ser por rotação de spin e movimentação das paredes de domínio, são influenciados pelo tamanho do material.[10,12]

Figura 7 - Representações: a) variação da coercividade intrínseca em função do diâmetro do material magnético, b) curvas de magnetização associadas à variação da coercividade intrínseca.



Fonte: CULLITY, B. D.; GRAHAM, C. D. **Introduction to magnetic materials.** 2. ed. New Jersey: John Wiley & Sons, 2009.

Em partículas constituídas de um monodomínio, os acoplamentos dos momentos magnéticos atômicos formam um momento magnético resultante da partícula e a mesma apresenta o valor máximo de coercividade intrínseca, Hc_i. A orientação do momento magnético de cada partícula, é estabilizada pela energia magnética anisotrópica, equação 2, a qual age como uma barreira energética entre as orientações diferentes do momento magnético.

$$E_A = K_U V \tag{2}$$

Onde E_A é a energia magnética anisotrópica, K_U a constante anisotrópica uniaxial e V o volume da partícula. Em contrapartida a estabilização magnética está sujeita a flutuações térmicas impostas pela energia térmica, equação 3.

$$E_T = k_B T \tag{3}$$

Onde E_T é a energia térmica, k_B a constante de Boltzmann e T a temperatura. Com a diminuição da partícula, também há a diminuição de E_A, e as flutuações térmicas tornam-se mais efetivas. Para partículas muito pequenas, numa temperatura finita, a diminuição de E_A pode ser comparável a E_T resultando na relaxação superparamagnética, ou seja, reversão termicamente induzidas na direção de magnetização,[13] expressa pela equação 4.

$$\tau = \tau_0 exp\left(\frac{K_U V}{k_B T}\right) \quad (4)$$

Onde τ_0 assume valores no intervalo de 10^{-13} a 10^{-9} s. Esse comportamento resulta na diminuição sistemática da coercividade do material. Chegando a uma condição em que a energia térmica se torna comparável ou maior que a energia anisotrópica e as flutuações térmicas permitem que o momento magnético da partícula mude de orientação, assim a coercividade torna-se nula e a partícula passa a comportar-se como paramagnética. Porém quando aplicado um campo magnético externo ela possuirá uma alta magnetização comparada com um paramagnético normal, pois os momentos magnéticos das partículas são compostos dos momentos magnéticos atômicos dos átomos constituintes, este comportamento é denominado superparamagnético. [10,11,12,14]

O superparamagnetismo é muito importante para aplicações em biomedicina. Um dos motivos é que por não estarem sujeitas a fortes interações magnéticas as partículas tendem apresentar agregação magnética nula e estabilidade coloidal em meio fisiológico,[11] além de rápida resposta à campos magnéticos de baixa intensidade.

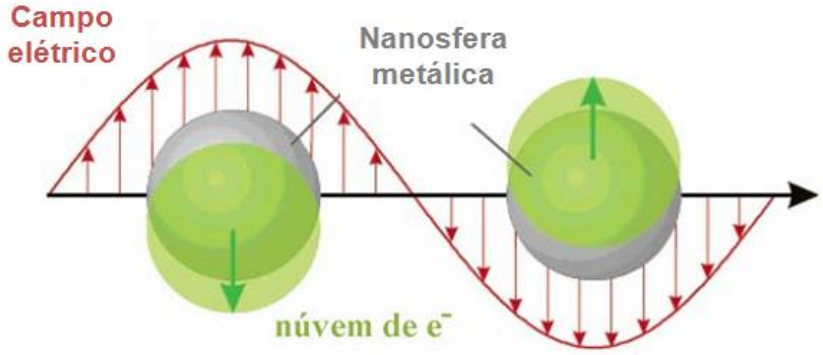
1.1.2 PROPRIEDADES ÓPTICAS DE NANOPARTÍCULAS

As propriedades ópticas em nanopartículas estão associadas a diferentes fenômenos físicos que surgem em função dos diferentes tipos de materiais. Nesta seção a discussão será restrita ao que diz respeito à NPs de metais nobres, como ouro e prata. Em NPs metálicas a propriedade óptica esta relacionada com a ressonância plasmon de superfície (RPS), a qual confere a estas nanopartículas regiões de absorção bem definidas no espectro do visível, denominadas bandas plasmon.[1,8] O surgimento da RPS é compreendido pela interação da radiação eletromagnética com estas NPs.

Quando uma NP metálica é irradiada por uma onda eletromagnética, a componente elétrica da radiação, que consiste em um campo elétrico oscilante, induz uma oscilação coletiva dos elétrons de condução na superfície da NP, resultando em uma separação periódica de cargas, Figura 8. Como consequência da separação de cargas, surge uma força restauradora de origem coulômbica que

gera dipolos oscilantes, tal oscilação dos dipolos resulta em uma ressonância com frequência definida relacionada a um comprimento de onda (λ).[1,8,15,16] A frequência de oscilação dos dipolos é dependente da densidade eletrônica na superfície, da forma e tamanho da NP, das constantes dielétricas do meio externo à NP e do material que a compõe.[17]

Figura 8 - Representação da oscilação dos elétrons de condução em uma partícula esférica induzida pela componente elétrica da radiação eletromagnética.



Fonte: KELLY, K. L.; CORONADO, E.; ZHAO, L. L.; SCHATZ, G. C. The optical properties of metal nanoparticles: the influence of size, shape, and dielectric environment. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 107, n. 3, p. 668-677, 2003.(modificado)

De forma simplificada, pode-se observar qualitativamente a interferência de tais parâmetros na medida de absorbância (A) da banda plasmon, a qual é relacionada com o espectro de extinção, sendo a relação mostrada na equação 5.

$$A = \frac{N\sigma_{ext}d}{2{,}303} \tag{5}$$

Onde d é o caminho óptico da amostra, N é a concentração de NPs e σ_{ext} a secção transversal de extinção. Pela teoria de Mie, para partículas esféricas muito menores do que o comprimento de onda da radiação incidente, σ_{ext} é dado pela equação 6.[16]

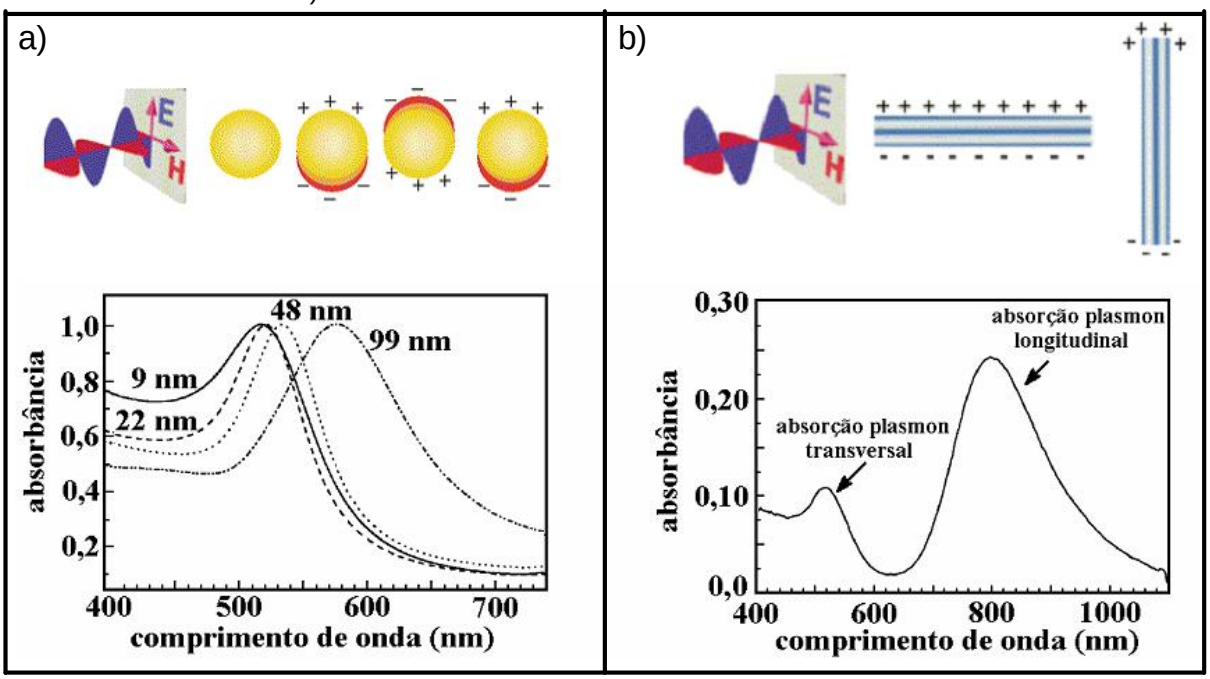
$$\sigma_{ext} = 9(\frac{\omega}{c})\varepsilon_m{}^{3/2}V\left(\frac{\varepsilon_2(\omega)}{[\varepsilon_1(\omega)+2\varepsilon_m]^2+[\varepsilon_2(\omega)]^2}\right) \quad (6)$$

Onde ε_m é a constante dielétrica do meio em que as NPs estão dispersas, ε_1 e ε_2 são componentes da constante dielétrica do material que compõe as NPs, V o volume da partícula e ω a frequência da radiação incidente. Examinando ambas as equações é notável a dependência da absorbância em relação às constantes dielétricas do meio dispersante e do material que compõe as NPs, ao tamanho das NPs e à radiação eletromagnética incidente, como mencionado anteriormente.

Em geral a relação entre a posição do espectro de absorção e o tamanho das NPs, é o deslocamento para menores energias com o aumento da NP (*red-shift*). Intuitivamente, esta tendência pode ser compreendida pelo fato da distância entre as cargas nas interfaces opostas aumentar em função do aumento do tamanho da NP. Isto resulta em uma força coulômbica restauradora menor e consequentemente, ocorre uma diminuição da frequência de ressonância (maior valor de λ), Figura 9a).[18]

NPs com formas não esféricas possuem mais de uma ressonância plasmon, apresentando mais de uma banda no espectro de absorção ou desdobramentos da banda na forma de ombros. Como exemplo deste comportamento, se pode citar NPs em forma de bastões, nas quais surgem uma ressonância longitudinal e uma transversal, Figura 9b).

Figura 9 - Ilustração esquemática da formação de dipolos oscilantes induzidos pela incidência da radiação eletromagnética juntamente com exemplos de espectros de absorção, a) nanoesferas e b) nanobastões.[8,19,20]



Fonte: OLIVEIRA, M. M. **Nanopartículas de prata e seus nanocompósitos com polianilina: síntese, caracterização e propriedades**. 2005. Tese (Doutorado em Química)-Universidade Federal do Paraná, Coritiba, 2005.

Um efeito de grande importância no espectro da banda plasmon surge quando a dispersão coloidal das NPs apresenta-se em estado de aglomeração. As NPs encontram-se mais próximas umas das outras permitindo que se acoplem eletricamente umas com as outras, resultando em um alargamento da banda acompanhado de um deslocamento para menores energias. Geralmente este efeito pode ser observado pela variação da coloração de vermelho, inicialmente, para azul, após aglomeração, em dispersões de NPs de Au. [16,21]

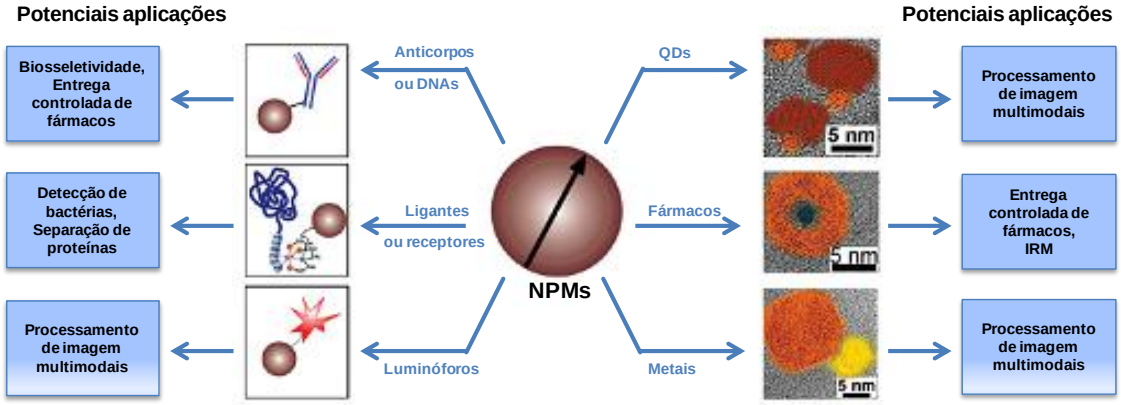
1.2 NANOESTRUTURAS MULTIFUNCIONAIS EM BIOMEDICINA

Como já citado anteriormente, existe na área de biomedicina um grande número de pesquisas em possíveis aplicações dos nanomaterias. Neste contexto as nanopartículas magnéticas (NPMs) despertam grande interesse da comunidade cientifica, por possuírem propriedades únicas como o fenômeno de superparamagnetismo.[7,22] As NPMs vêm sendo sintetizadas com diferentes composições e fases cristalinas, incluindo óxidos de ferro, como Fe_3O_4 e γ-Fe_2O_3,

[23,24] metais puros Fe e Co,[25] ferromagnéticos tipo espinélio $MgFe_2O_4$, $MnFe_2O_4$ e $CoFe_2O_4$,[26] e também ligas como $CoPt_3$ e FePt.[27,28,29]

Com o intuito de agregar funcionalidades adicionais àquelas intrínsecas às NPMs, e assim obter as denominadas nanoestruturas multifuncionais, vem sendo descrito na literatura a combinação das NPMs com outros nanomateriais que possuam propriedades distintas. Dentre esses, é possível mencionar pontos quânticos (*quantum dots*) e compostos ou moléculas luminescentes, que apresentam propriedades ópticas e eletrônicas, e metais nobres, os quais podem ser monitorados pelas suas propriedades plasmônicas,[7,30,31] além de diversos outros tipos de moléculas e biomoléculas que conferem seletividade e biosseletividade a estas nanoestruturas.[32] As combinações de distintas propriedades possibilitam potenciais aplicações, como esquematizado na Figura 10.

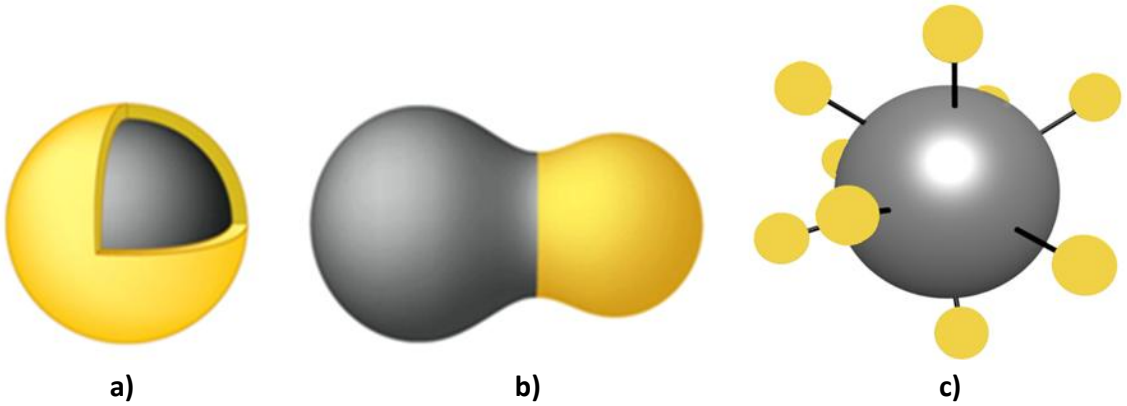
Figura 10 - Esquema ilustrativo de estratégias para fabricar nanoestruturas multifuncionais magnéticas



Fonte: GAO, J. H.; GU, H. W.; XU, B. Multifunctional magnetic nanoparticles: design, synthesis, and biomedical applications. **Accounts of Chemical Research**, v. 42, n. 8, p. 1097-1107, 2009.

A obtenção de nanoestruturas multifuncionais envolve o desenvolvimento de materiais híbridos nanoparticulados com diferentes estruturas, tais como casca-caroço (*core-shell),*[33] heterodímeros (*heterodímer),*[34] núcleo-satélites (*core-satellites),*[35] entre outras como mostrado na Figura 11. Em todos os casos, os sistemas devem apresentar adicionalmente, mínima toxicidade, biocompatibilidade e, se possível, biosseletividade a determinados tecidos.

Figura 11 - Nanoestruturas: (a) casca-caroço, (b) heterodímeros e (c) núcleo-satélites.



Cada uma das estruturas mencionadas possui particularidades, deste modo, o tipo de estrutura a se escolher para combinar as propriedades de dois ou mais materiais distintos, torna-se dependente de tais particularidades, que envolvem o tipo de aplicação desejada, e não somente das propriedades intrínsecas dos materiais envolvidos. Para as estruturas dos tipos casca-caroço e heterodímeros encontra-se na literatura uma grande quantidade de estudos, os quais demonstram suas particularidades, e efeitos de sinergia sobre as propriedades dos materiais envolvidos.

Assim, a combinação de dois ou mais materiais distintos em estruturas diferentes resultará em propriedades diferenciadas entre si, por exemplo, numa nanoestrutura casca-caroço do tipo Fe_3O_4@Au, o núcleo de Fe_3O_4 provém funcionalidade magnética e a camada externa de Au, além de ser um componente de atividade plasmônica, oferece proteção ao núcleo por ser quimicamente inerte, comparado ao óxido de ferro. Em adição, a presença de Au na camada mais externa da nanoestrutura leva a uma superfície favorável para a ligação de diversas biomoléculas.[36,37] Diferentemente, numa nanoestrutura do tipo heterodímero (Fe_3O_4—Au), na qual uma NP de Au se encontra diretamente ligada à superfície do óxido, porém não o recobrindo por completo, o Au não está protegendo o núcleo. Entretanto, esta nanoestrutura possui duas superfícies de composições químicas distintas, nas quais diferentes moléculas podem se ligar. As propriedades inerentes a esse tipo de nanoestrutura foram relatadas na literatura por *Xu e colaboradores*, onde esta poderia agir como nanocarregadora de drogas específicas no tratamento de câncer.[34]

Alguns efeitos de sinergia surgem nas propriedades destas nanoestruturas, como foi observado em uma nanoestrutura do tipo *core-shell* Fe@Ag, na qual para a

banda plasmon foi observado um *red-shift* quando comparado a uma NP de Ag. O *red shift* é dependente da relação do diâmetro do núcleo e a espessura da casca. Em relação ao comportamento magnético foi observado uma diminuição do raio crítico para o comportamento superparamagnético em relação à NP de Fe.[38] Em uma nanoestrutura do tipo do tipo heterodímero Au-Fe_3O_4 foi observado um *red-shift* para a banda plasmon comparado a uma NP de Au. A respeito do comportamento magnético foi observado que o aumento da magnetização do material ocorre de modo mais lento comparado a uma NP de Fe_3O_4.[39]

No contexto atual, até onde vai nosso conhecimento e referente ao nosso levantamento bibliográfico realizado, poucos trabalhos na literatura relatam sistemas conjugados do tipo núcleo-satélites envolvendo NPs magnéticas e plasmônicas. Tais sistemas são exemplificados utilizando geralmente, NPs de sílica como núcleo e NPMs como constituintes dos satélites.[35] Dessa forma, a conjugação entre as NPs magnéticas e plasmônicas nesse tipo de nanoestrutura e, a investigação de suas propriedades constituem um desafio e justifica o presente estudo realizado nessa dissertação.

2 OBJETIVOS

2.1 META

Desenvolver e adequar rotas de síntese para, obtenção de NPs superparamagnéticas de óxido de ferro (magnetita, Fe_3O_4) via decomposição térmica, e NPs plasmônicas (ouro, Au) via redução química. Realizar a conjugação entre os dois tipos de materiais preferencialmente em uma nanoestrutura do tipo núcleo-satelites.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Afim de se atingir a meta acima estabelecida, os objetivos específicos neste trabalho foram:

(i) Desenvolver rotas de sínteses para a obtenção de NPs superparamagnéticas de óxido de ferro (magnetita, Fe_3O_4) com tamanho médio entre 15 e 20 nm, via decomposição térmica, priorizando o controle de forma e tamanho;

(ii) Promover a síntese de NPs plasmônicas de Au de tamanho médio em torno de 5 nm, empregando rotas químicas de redução, priorizando o controle de forma e tamanho;

(iii) Realizar a modificação química das superfícies das NPs obtidas em (i) e (ii) com diferentes moléculas a fim de possibilitar a conjugação entre as diferentes NPs;

(iv) Conjugar as NPs superparamagnéticas e plasmônicas, através da reação entre as extremidades livres das moléculas presentes nas superfícies das NPs previamente funcionalizadas.

(v) Caracterizar os diferentes sistemas obtidos quanto às propriedades químicas, estruturais, morfológicas, magnéticas e ópticas.

(vi) Investigar mudanças nas propriedades magnéticas e ópticas nas estruturas conjugadas, quando comparadas às NPs antes de conjugações.

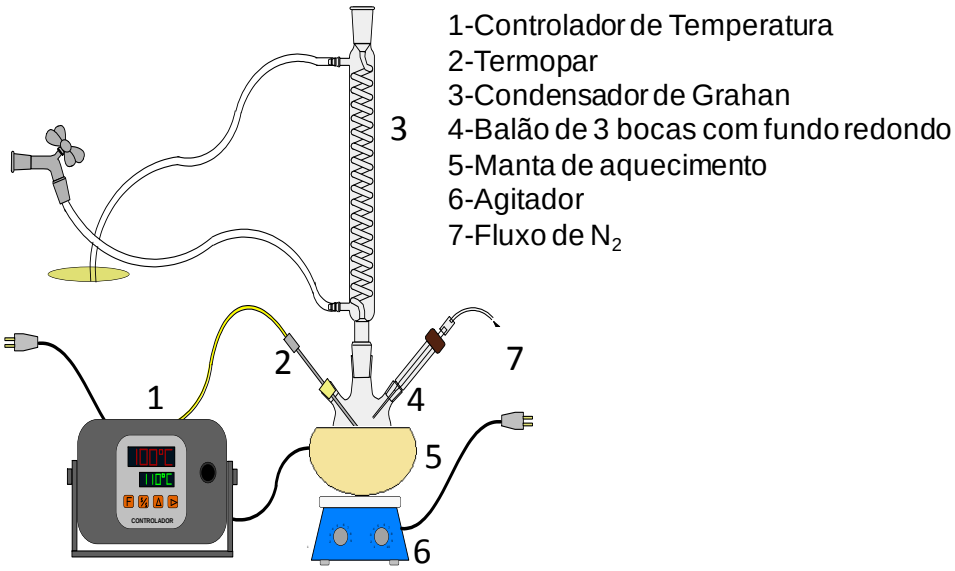
3 PARTE EXPERIMENTAL

Para todos processos experimentais foram utilizados reagentes químicos com grau analítico e sem nenhum tratamento prévio. O procedimento experimental para obtenção do sistema desejado foi dividido em três etapas sendo, síntese e modificação da superfície de NPs de magnetita, síntese e modificação da superfície de NPs de Au, e conjugação das NPs de Au e magnetita. Estas etapas serão descritas a seguir.

3.1 SÍNTESE E MODIFICAÇÃO DA SUPERFÍCIE NPS DE MAGNETITA

Com intuito de se obter NPs com tamanho e formas controladas, visando a posterior conjugação com as NPs de Au, as NPs de magnetita foram sintetizadas por diferentes rotas químicas de decomposição térmicas, e o aparato experimental utilizado é ilustrado na Figura 12.

Figura 12 - Aparato experimental utilizados nas sínteses de NPs de Fe_3O_4.



Fonte: BECK JR, W. **Nanopartículas metálicas recobertas com óxido de ferro: intensificação das propriedades magnéticas da nanopartícula e funcionalização para aplicação em biomedicina**. 2011. Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2011.

3.1.1 SÍNTESES A PARTIR DECOMPOSIÇÃO TÉRMICA EM PRESENÇA DE POLIÓIS

Primeiramente, foi promovida a síntese das NPs de magnetita pelo método do poliol modificado que leva a rigoroso controle morfológico e resulta em NPs da

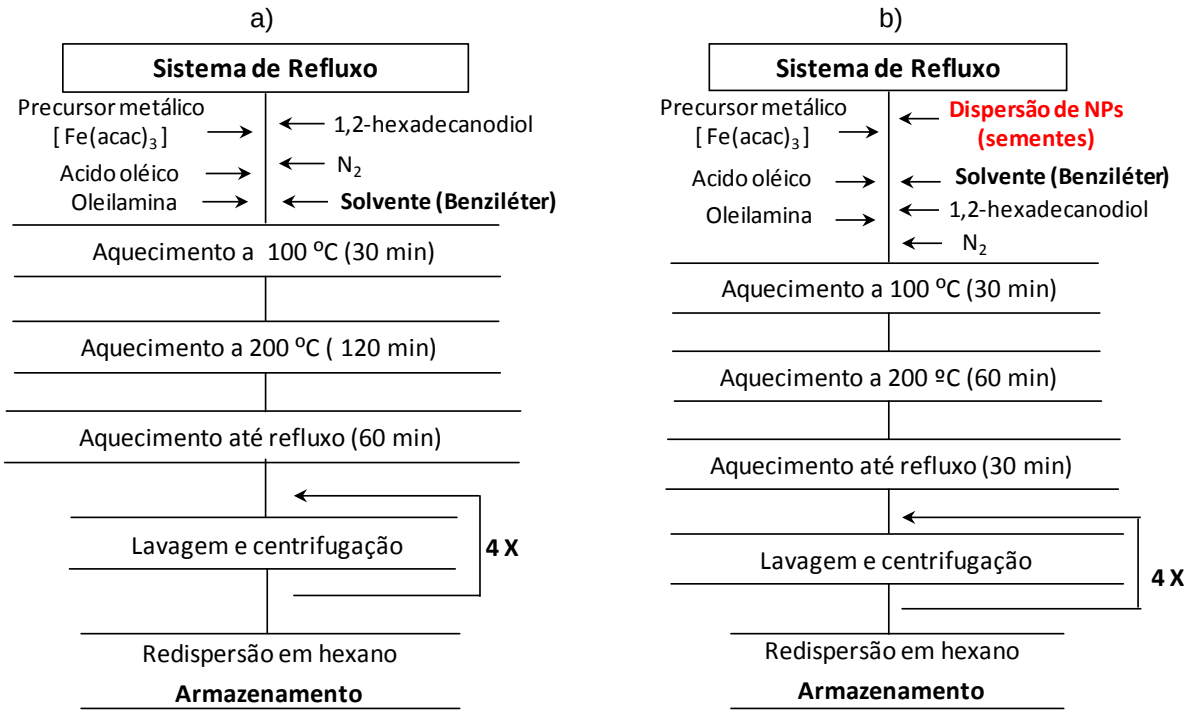
ordem de 3-5 nm.[26,40,41] Inicialmente foi adicionado a um balão de 3 bocas de fundo redondo 1mmol do percussor metálico acetilacetonato de Fe (III), $Fe(acac)_3$, 5 mmol do agente redutor de 1,2-hexadecanediol, 3 mmol de cada um dos agentes de superfície oleilamina e ácido oleico, e 20 mL de benziléter (solvente), a mistura foi colocada sobre agitação acoplada ao sistema de refluxo e sob fluxo de N_2, como na Figura 12. A mistura foi aquecida a 10°C/min até 100°C e mantida por 30 minutos para a completa dissolução dos reagentes. Posteriormente o sistema foi aquecido a 10 °C/min até 200°C permanecendo a esta temperatura por 120 minutos, em seguida foi aquecido a 10°C/min até refluxo (298°C), mantido por 60 minutos nesta temperatura, Figura 13a). Deixou-se o sistema resfriar a temperatura ambiente e realizou-se o processo de lavagem que consistiu em, adição de hexano e etanol, centrifugação a 9000 rpm por 10 minutos e descarte do sobrenadante. O processo de lavagem foi repetido 4 vezes, em seguida o material obtido foi redisperso em hexano e armazenado e rotulado como **A1** para posterior caracterização.

Com o intuito de obter NPs maiores realizou-se a metodologia de crescimento mediado por semente utilizando as NPs sintetizadas anteriormente.[26,40] Assim foram realizados duas rotas distintas, nas quais foram adicionados a um balão de 3 bocas de fundo redondo os mesmos reagentes, $Fe(acac)_3$, 1,2-hexadecanediol, oleilamina, ácido oleico, 20mL do solvente benziléter e 25 mg da amostra **A1** (sementes). Os sistemas foram montados como na síntese anterior (da amostra **A1**) e, então aquecido a 10°C/min até 100°C e mantido por 30 minutos, depois a 10°C/min até 200°C e mantido por 1 hora, por final aquecido a 10°C/min até refluxo e mantido por 30 minutos, Figura 13b). As duas rotas diferenciaram entre si em relação as quantidade dos reagentes, na primeira foi utilizados 1mmol de $Fe(acac)_3$, 5mmol de 1,2-hexadecanediol, 3 mmol de oleilamina e 3mmol de ácido oleico, no segundo aumentou-se em duas vezes estas quantidades ficando, 2 mmol, 10 mmol, 6 mmol e 6 mmol, respectivamente. Realizou-se o processo como na amostra **A1,** sendo os materiais obtidos redispersados em hexano, rotulados como **A2** e **A3**, respectivamente. As condições de sínteses das amostras são resumidas na Tabela 1, na qual o termo CPR significa condição padrão de reagentes, sendo 1 mmol de $Fe(acac)_3$, 5 mmol de 1,2-hexadecanediol, 3 mmol de oleilamina e 3 mmol de ácido oleico, e o termo TP significa tempo padrão sendo 2 horas na temperatura de 200°C e 1 hora na temperatura de refluxo (298°C).

Tabela 1- Amostras obtidas pelo método poliol modificado e crescimento mediado por semente.

Amostras	Crescimento	Qtd. Sementes	Qtd. Reagentes	Tempo
A1	Não	0	CPR	TP
A2	Sim	25mg	CPR	½ x TP
A3	Sim	25mg	2 x CPR	½ x TP

Figura 13 - Fluxograma das sínteses de NPs de Fe_3O_4, a) Metodo Poliol modificado, e b) crescimento mediado por semente.



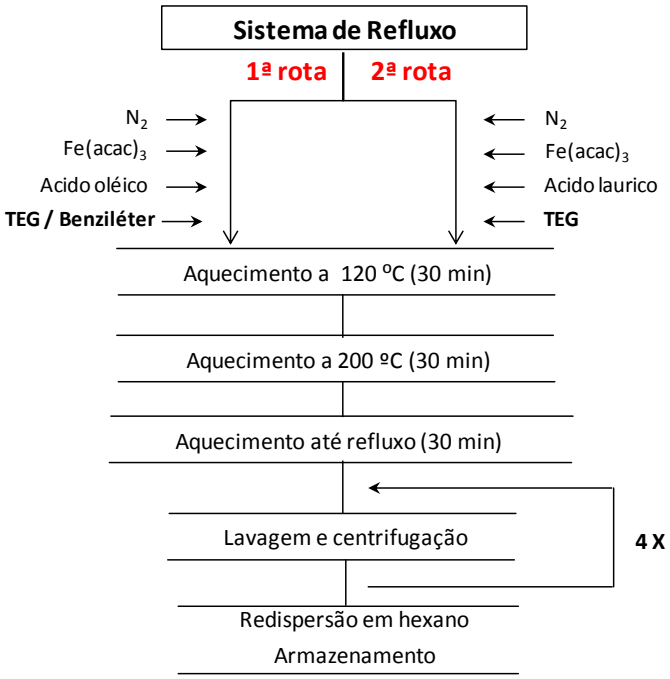
Realizou-se também a síntese na presença de tetraetilenoglicol (TEG) como solvente do meio reacional, agente redutor e agente de superfície,[42,43] por duas rotas diferentes. Em ambas as rotas o sistema foi montado como nas sínteses anteriores, Figura 12. Para a primeira rota foram adicionados a um balão de 3 bocas de fundo redondo 2 mmol de $Fe(acac)_3$, 4 mmol de ácido oleico, e como solvente utilizou-se 20 mL de uma mistura na razão volumétrica de 1:1, de benziléter e TEG. Para a segunda rota foram adicionados a um balão de 3 bocas de fundo redondo 2 mmol de $Fe(acac)_3$, 4 mmol de acido láurico, 20mL de TEG como solvente, Tabela 2. Ambos os sistemas foram aquecidos a 10°C/min até a temperatura de 120°C permanecendo os por 30 minutos, depois seguiu-se o aquecimento a 10°C/min até a temperatura de 200°C e mantidos por 30 minutos, em seguida aquecidos a 10°C/min até refluxo

(320°C) e mantidos por 60 minutos. Por fim deixou-se os sistemas resfriarem a temperatura ambiente e realizou-se o processo de lavagem igual o descrito para a amostra **A1**, os materiais obtidos foram redispersados em hexano, rotulados como **A4** e **A5**, primeira e segunda rota, respectivamente, e então armazenados, Figura 14.

Tabela 2 - Amostras obtidas na presença de TEG.

Amostras	Agentes estabilizadores	Solvente
A4	Acido oleico/TEG	Benziléter/TEG (1:1)
A5	Acido láurico/TEG	TEG

Figura 14 - Fluxograma das sínteses de NPs de Fe_3O_4 na presença de TEG.



3.1.2 SÍNTESES A PARTIR DE DECOMPOSIÇÃO TÉRMICA EM AUSÊNCIA DE POLIÓIS.

Para as sínteses realizadas na ausência de polióis foi utilizado o precursor metálico oleato de ferro (III), $Fe(oleato)_3$, além do $Fe(acac)_3$. O precursor $Fe(oleato)_3$ foi sintetizado baseando-se ao descrito na literatura com algumas modificações.[44] Dissolveu-se 20 mmol de cloreto de ferro (III) hexahidratado e 60 mmol de ácido oleico em 100 mL de etanol. A esta solução foi gotejado por 1 hora uma solução etanóica de 60 mmol de hidróxido de sódio em 100 mL. A solução resultante foi

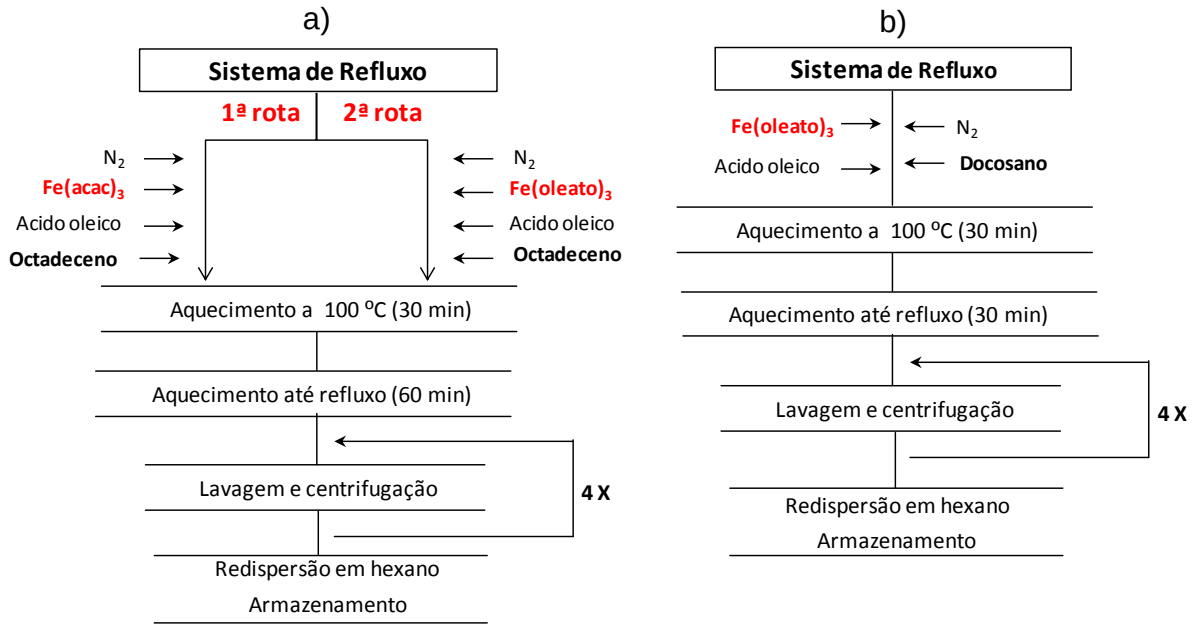
mantida sob agitação por mais uma hora. O precipitado foi lavado com uma mistura de água, etanol e hexano repetidas vezes. O oleato ferro (III), solúvel em hexano, foi seco sob vácuo e armazenado.

Três diferentes rotas foram utilizadas na ausência de um poliol no meio reacional, em todas, o sistema foi montado como na Figura 12. Na primeira rota foram adicionados a um balão de 3 bocas de fundo redondo 2mmol de $Fe(acac)_3$, 16 mmol de ácido oleico, e como solvente utilizou-se 7mL de octadeceno, para a segunda rota foram adicionados a um balão de 3 bocas de fundo redondo 2mmol do precursor $Fe(oleato)_3$, 10 mmol de acido oleico, 7mL de octadeceno. Ambos os sistemas foram aquecidos a 10°C/min até a temperatura de 100°C permanecendo os por 30 minutos, em seguida aquecidos a 10°C/min até refluxo (320°C) e mantidos por 60 minutos. Por final deixou-se os sistemas resfriarem a temperatura ambiente e realizou-se o processo de lavagem igual ao descrito para a amostra **A1**. Os materiais obtidos foram redispersados em hexano, rotulados e armazenados como **A6** e **A7**, primeira e segunda rota, respectivamente, Figura 15a). Para a terceira rota inicialmente foram adicionados a um balão de 3 bocas de fundo redondo 2 mmol de $Fe(oleato)_3$, 1 mmol de acido oleico e como solvente utilizou-se 10g de docosano, então sistema foi aquecido a 10°C/min até a temperatura de 100°C e mantido por 30 minutos, em seguida aquecido a 3,3°C/min até a refluxo (365°C) e mantido por 30 minutos. Por fim, deixou-se o sistema resfriar a temperatura ambiente até atingir 50°C e realizou-se o processo de lavagem como descrito para amostra **A1**, mas sob a temperatura de 50°C. Após a lavagem a amostra foi redispersada em hexano, rotulada e armazenada como **A8**, Figura 15b).

Tabela 3 - Amostras obtidas nas sínteses em ausência de polióis

Amostras	**Taxa de aquecimento de 100°C até refluxo**	**Temperatura refluxo**	**Percussor metalico**	**Razão molar: ac.oleico/perc.metalico**
A6	10°C/min	320°C	$Fe(acac)_3$	8/1
A7	10°C/min	320°C	$Fe(oleato)_3$	5/1
A8	3,3°C/min	365°C	$Fe(oleato)_3$	1/2

Figura 15 - Fluxograma das sínteses de NPs de Fe_3O_4 em ausência de pólios, a) primeira e segunda rotas, e b) terceira rota.



3.1.3 MODIFICAÇÃO DE SUPERFÍCIE DE NPS DE MAGNETITA.

Para a modificação de superfície foi escolhida a amostra **A8**. Visando a conjugação entre as NPs de magnetita e de Au, realizou-se a modificação da superfície com dois compostos silanos diferentes sendo, o 3-aminopropriltrimetoxisilano (APTMS) e 3-mercaptopropriltrimetoxisilano (MPTMS). Optou-se por estes compostos em substituição ao ácido oleico devido à presença do grupo silano, que pode ligar-se fortemente a superfície das NPs e ainda, no caso APTMS a presença do grupo amino terminal que possibilitaria a posterior conjugação por meio de uma reação de formação de amida com um grupo carboxilato terminal na superfície das NPs de Au. No caso do MPTMS a presença do grupo tiol terminal possibilitaria a posterior conjugação ligando-se diretamente na superfície das NPs de Au. O procedimento realizado para substituição dos ligantes de superfícies em ambos os casos foi baseado na literatura.[45,46] Em um erlenmeyer foram adicionados 50 mg de **A8**, previamente secas em estufa a vácuo a temperatura ambiente por 24 horas, em seguida adicionou-se 25 mL de hexano e dispersou-se as NPs utilizando banho de ultrassom. A esta dispersão foi adicionado 50 µL de ácido acético glacial e, após a homogeneização, foi adicionado 2mL do silano, APTMS ou MPTMS, e o sistema foi mantido sob agitação por 24 horas. Após o tempo de reação deixou-se o sistema em repouso por uma hora, realizou-se a

separação magnética com a utilização de um imã e o sobrenadante foi descartado, ao precipitado realizou-se o processo de lavagem, que consistiu na adição de etanol e hexano, seguida por centrifugação a 8000 rpm por 10 min, após a centrifugação o sobrenadante foi descartado, este processo foi repetido 4 vezes, posteriormente realizou-se outro processo de lavagem com a utilização de um imã, separando magneticamente o precipitado e descartando o sobrenadante, este processo foi repetido 3 vezes. Os materiais obtidos foram dispersados em água ou etanol, rotulados como **A8@APTMS** e **A8@MPTMS** e armazenados.

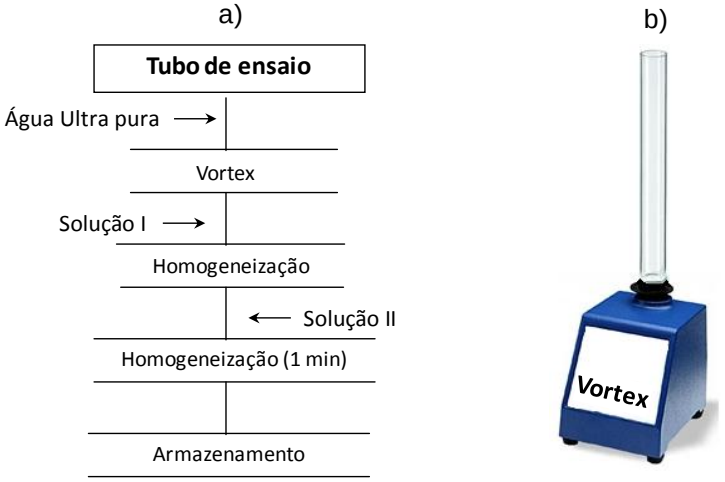
Tabela 4 - Amostras de Fe_3O_4 obtidas após a modificação de superfície.

Amostras	Ligante
A8@APTMS	APTMS
A8@MPTMS	MPTMS

3.2 SÍNTESE E MODIFICAÇÃO DE SUPERFÍCIE DE NPS DE AU

A síntese das NPs de Au foi obtida por método de redução química, e a rota utilizada foi baseada na literatura.[47] Inicialmente foram preparadas duas soluções aquosas, sendo, a primeira uma solução equimolar de ácido tetracloaurico triidratado ($HAuCl.3H_2O$) e ácido clorídrico (HCl) com concentração 50 $mmol.L^{-1}$, Solução I. A segunda uma solução equimolar de boroidreto de sódio ($NaBH_4$) e hidróxido de sódio (NaOH) com concentração 50 $mmol.L^{-1}$, Solução II. Em seguida foi adicionado a um tubo de ensaio 9,6 mL de água ultra pura e este colocado sob agitação em um vortex. Adicionou-se ao tubo 100 µL da Solução I, após homogeneização adicionou-se 300 µL da Solução II, deixou-se o sistema em agitação por 1 minuto, e a dispersão obtida foi adicionada a um recipiente para ser armazenada, Figura 16. Este procedimento foi repetido diversas vezes para obter-se maior quantidade de material, e foram adicionados ao mesmo recipiente de armazenamento. Todo o material obtido foi rotulado como **B1**.

Figura 16 – a) Fluxograma da síntese de NPs de Au, e b) aparato experimental utilizado.



Para a modificação de superfície das NPs de Au, utilizou-se o ácido mercaptoundecanóico (AMU) na substituição dos ânions boranas adsorvidos fisicamente na superfície das NPs, resultante da síntese. A escolha do AMU é devida à presença do grupo tiol que poderia ligar-se facilmente na superfície de ouro, e ainda a presença do grupo carboxilato terminal que possibilitaria posterior conjugação com as NPs de Fe_3O_4, como citado na seção anterior. Inicialmente foi preparada uma solução aquosa de AMU e NaOH com concentração 10 mmol.L^{-1}, Solução III. Em seguida foi transferido a um erlenmeyer 200mL da dispersão de **B1** e colocou-se sob agitação. Posteriormente foi adicionado 20 mL da Solução III, e a mistura foi mantida sob agitação por 24 horas. Após o término da reação, realizou-se a floculação das NPs variando o valor do pH da mistura, com uso de uma solução de HCl com concentração 0,1 mol.L^{-1}, até atingir o valor de 4. A mistura foi centrifugada a 9000 rpm e o sobrenadante descartado. Realizou-se o processo de lavagem, para remover o excesso de AMU, que consistiu em redispersão das NPs em etanol, seguida de centrifugação a 9000 rpm e descarte do sobrenadante, repetindo este processo por 3 vezes. Após o processo de lavagem o material obtido foi redispersado em água ou etanol, rotulado como **B1@AMU** e armazenado.

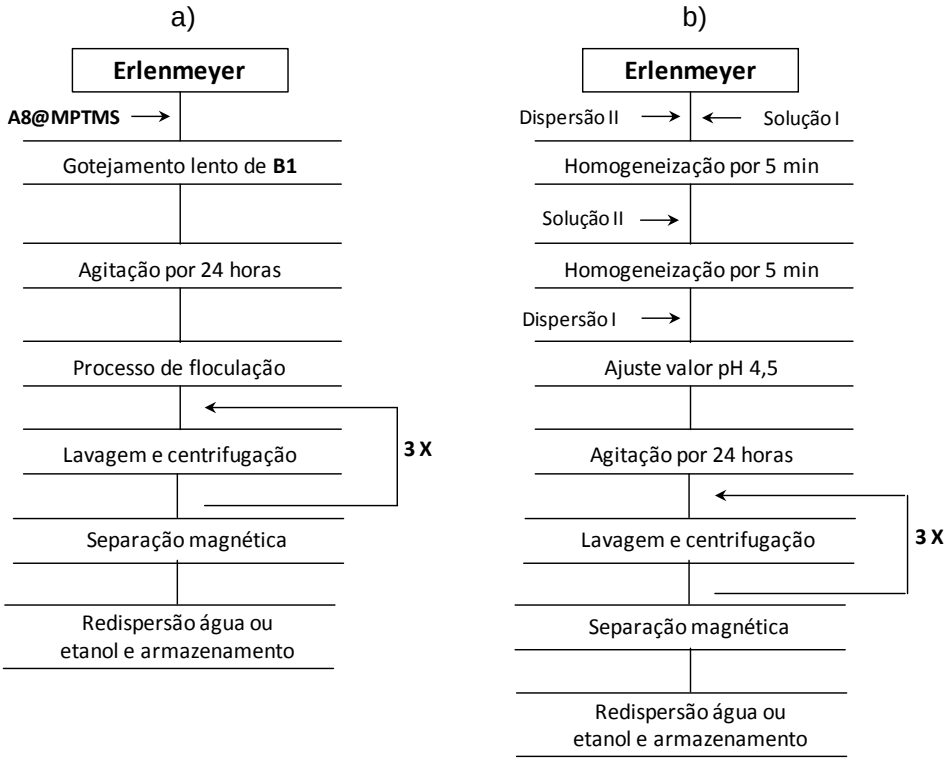
3.3 CONJUGAÇÃO DAS NPS DE OURO E MAGNETITA

A obtenção dos sistemas conjugados foi realizada por duas rotas distintas. Para a primeira rota foram dispersadas 10 mg da amostra **A8@MPTMS** em 20 mL de etanol em um erlenmeyer, a dispersão foi colocada sob agitação, em seguida gotejou-se lentamente 80 mL de dispersão da amostra **B1** contendo 8 mg de NPs e

após o termino do gotejamento a mistura foi mantida sob agitação por 24 horas. O sistema foi floculado variando o valor do pH da mistura, com uso de uma solução de HCl com concentração 0,1 mol.L^{-1}, até atingir o valor de 3. Em seguida a mistura foi centrifugada a 9000 rpm e o sobrenadante descartado. Realizou-se o processo de lavagem, que consistiu em redispersão das NPs em etanol, seguida de centrifugação a 9000 rpm e descarte do sobrenadante. O processo foi repetido por 3 vezes. Posteriormente realizou-se uma separação magnética com a utilização de um imã, precipitando magneticamente o material, e descartando o sobrenadante. Após o processo de lavagem o material obtido foi redispersado em água ou etanol, rotulado como **CS1** e armazenado.

Na segunda rota, inicialmente foram preparadas duas dispersões, a primeira contendo 15 mg de **A8@APTMS** em 10 mL de água, Dispersão I, a segunda contendo 15 mg de **B1@AMU** em 10 mL de água, Dispersão II. Foram preparadas duas soluções aquosas, sendo, a primeira uma solução de cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (CEDC) com concentração 52 mmol.L^{-1}, Solução I, a segunda uma solução de N-hidroxisuccinimida (NHS) com concentração 26 mmol.L^{-1}, Solução II. A Dispersão II foi transferida para um erlenmeyer e colocada sob agitação, em seguida foi adicionada a esta 1 mL da Solução I, esperou-se homogeneizar por 5 minutos, então foi adicionado 1 mL da Solução II e esperou-se homogeneizar por mais 5 minutos. Então a Dispersão I foi adicionada à mistura anterior e, em sequência ajustou-se o valor do pH para 4,5, utilizando-se uma solução de HCl com concentração 0,1 mol.L^{-1}, o sistema foi mantido sob agitação por 24 horas. Após o término da reação o sistema foi centrifugado a 9000 rpm e descartado o sobrenadante, e então lavou-se o material obtido 3 vezes redispersando-o em etanol, seguidos de centrifugação a 9000 rpm e descarte do sobrenadante Posteriormente realizou-se uma separação magnética com a utilização de um imã, precipitando magneticamente o material e descartando o sobrenadante. No final, o material obtido foi dispersado em etanol ou água, rotulado como **CS2** e armazenado.

Figura 17 - Fluxograma das conjugações entre NPs de ouro e magnetita, a) primeira rota e, b) segunda rota.



3.4 CARACTERIZAÇÃO DAS AMOSTRAS

As análises de tamanho médio, morfologia e homogeneidade dos materiais obtidos foram conduzidas por microscopia eletrônica de transmissão (MET) utilizando o microscópio Philips CM120 operando a 120 kV (DEMA-UFSCar). Para a realização das análises as amostras foram preparadas como se segue: uma alíquota da amostra foi dispersada em um pequeno volume de hexano ou etanol, Tabela 5, sendo a dispersão final mantida em banho de ultra-som por aproximadamente 30 minutos. Posteriormente, uma gota dessa dispersão foi depositada sobre uma grade de cobre previamente preparada, com recobrimento de um fino filme do polímero Formvar® seguido por deposição de carbono por sputtering. O solvente foi lentamente evaporado a temperatura ambiente e então a amostra foi mantida sob vácuo por 12 horas. O diâmetro médio (*D*), o comprimento de aresta médio (*A*), para partículas esféricas e cúbicas, respectivamente, e o desvio padrão (*DP*) das partículas foram determinados a partir da contagem de aproximadamente 100 partículas, utilizando o software de domínio público ImageJ versão 1.42q, seguido de um ajuste estatístico das distribuições de tamanho das amostras, utilizando o software Origin 8.0, licenciado pela USP. Sendo escolhido o ajuste, gaussiano ou

lognormal, considerando o melhor valor do ajuste R-quadrado obtido. A partir dos valores de *D*, *A* e *DP* foi possível calcular o grau de polidispersividade (σ) dos sistemas, equação 7 e quando o qual está abaixo do limite de 10% os sistemas podem ser considerados como monodispersos.[48]

$$\sigma = \frac{\mathrm{DP}}{\mathrm{D}} \times 100\%. \quad (7)$$

Tabela 5 - Dispersões gotejadas na grade de cobre para analise por MET.

Amostras	Solvente	Amostras	Solvente
A1	Hexano	**A7**	Hexano
A2	Hexano	**A8**	Hexano
A3	Hexano	**B1**	Etanol
A4	Etanol	**B1@AMU**	Etanol
A5	Etanol	**CS1**	Etanol
A6	Hexano	**CS2**	Etanol

A estrutura cristalográfica das amostras foi analisada através da técnica de difratometria de raios x (DRX), utilizando dois equipamentos, difratômetro Rigaku Ultima IV (IQSC-USP) operando com radiação Kα do cobre (λ = 1,5418 Å) e velocidade de varredura 0,020º/4,0 segundos em 2θ e AXS-Analytical X-Ray Systems Siemens D-5005 (DEMA-UFSCar) operando com radiação Kα do cobre (λ = 1,54056 Å) e velocidade 0,032º/1,0 segundo em 2θ. As amostras foram preparadas, na forma de filme pelo lento gotejamento de uma suspensão de NPs dispersas em hexano sobre um substrato de vidro para as análises no primeiro equipamento, e na forma de pó para as analises no segundo equipamento.

A técnica de espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) foi utilizada para a determinação de grupos funcionais dos ligantes presentes nas superfícies da NPs, assim como sintetizadas e após, as etapas de modificações de superfície, e de conjugação entre as NPs. As análises por FTIR foram realizadas em um espectrofotômetro Shimadzu modelo IR-PRESTIGE 21 (IQSC-USP) utilizando-se pastilha de brometo de potássio (KBr), previamente seco em estufa a 120°C por 24 horas. A pastilha foi preparada em uma razão mássica de aproximadamente 1/100 (amostra/KBr). Os espectros foram coletados no intervalo de 400 cm^{-1} a 4000 cm^{-1} com uma resolução de 2 cm^{-1}e 16 varreduras. Ainda para a

amostra **A8** foi coletado um espectro no intervalo de 400 cm^{-1} a 1000 cm^{-1}, para contribuir na analise da estrutura cristalina.

As análises da banda plasmon características das NPs de Au foram realizadas através da espectroscopia na região do Ultravioleta/ visível (Uv-vis), para correlacionar as variações na banda com os diferentes sistemas obtidos contendo NPs de Au. As análises foram conduzidas com a transferência de 1 mL da dispersão da amostra em água para uma cubeta de vidro, e utilizando o espectrômetro JASCO-V 630 (IQSC-USP). Os espectros foram coletados no intervalo de 400 nm a 800 nm com resolução de 0,5 nm.

As curvas de magnetização foram obtidas através da técnica de magnetometria de amostra vibrante (VSM) utilizando um magnetômetro de amostra vibrante convencional, em cooperação com o Prof. Dr. Daniel Reinaldo Cornejo do Departamento de Física dos Materiais e Mecânica do Instituto de Física da USP de São Paulo. As amostras analisadas por VSM foram preparadas colocando-se uma pequena massa conhecida do analito no interior de uma cápsula de medicamento vazia e esta cápsula presa por uma das extremidades no interior de um fino tubo de plástico, fixado verticalmente entre duas bobinas semicondutoras. O campo magnético aplicado foi variado entre 20 e -20 kOe e as medidas realizadas à temperatura ambiente (300K).

A quantificação dos metais presentes nas amostras foi realizada na central analítica do Instituto de Química da USP de São Paulo (IQ-USP), utilizado um equipamento de espectrometria de emissão atômica com plasma induzido (ICP-OES) Spectro Ciros CCD. As amostras foram preparadas realizando um procedimento de digestão ácida da amostra sólida com uma mistura de razão volumétrica 3/1, ácido clorídrico/ácido nítrico, sob a temperatura de 110°C, por 48 horas.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 SÍNTESE DE NPS DE MAGNETITA

As análises de difratometria de raios x dos materiais obtidos, pelas diferentes rotas de decomposição térmica, Figura 18 e Figura 19, mostraram reflexões referentes às distâncias interplanares características das fases cristalinas magnetita e maghemita. Somente com o uso da difratometria de raios x é difícil diferenciar estas duas fases, uma vez que ambas possuem estrutura cristalina do tipo espinélio e padrões de difrações muito similares, conforme os padrões JCPDS verde (Magnetita) e vermelho (Maghemita) nas Figura 18 e Figura 19. Sendo assim, se realizou a identificação da fase cristalina de uma das amostras, a qual foi escolhida para realizar as próximas etapas do trabalho. Esta escolha foi feita a partir das análises de microscopia eletrônica de transmissão (MET), levando em consideração o tamanho e o grau de polidispersividade (σ), como será discutido. A completa identificação da amostra por espectroscopia Mössbauer está sendo realizada, mas os dados não foram coletados a tempo de serem inseridos e discutidos nesse trabalho.

Figura 18 - Difratogramas das amostras obtidas por diferentes rotas de decomposição térmica: Amostras, A1(preto), A2(azul), A3(laranja) e A4(bege). E os padrões difração (JCPDS): maghemita (vermelho) e magnetita (verde).

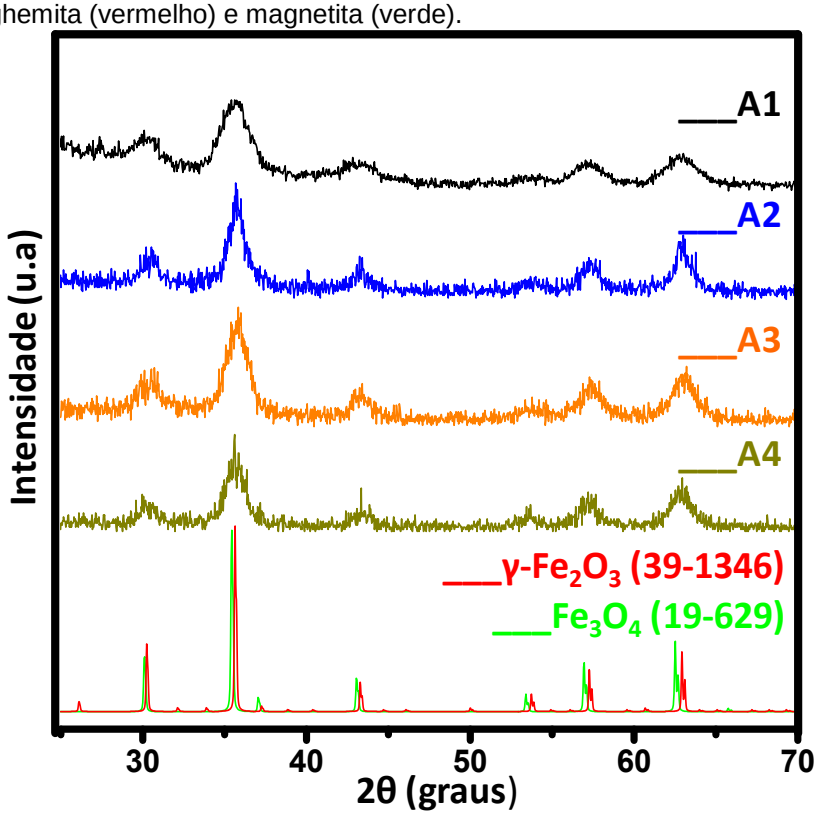
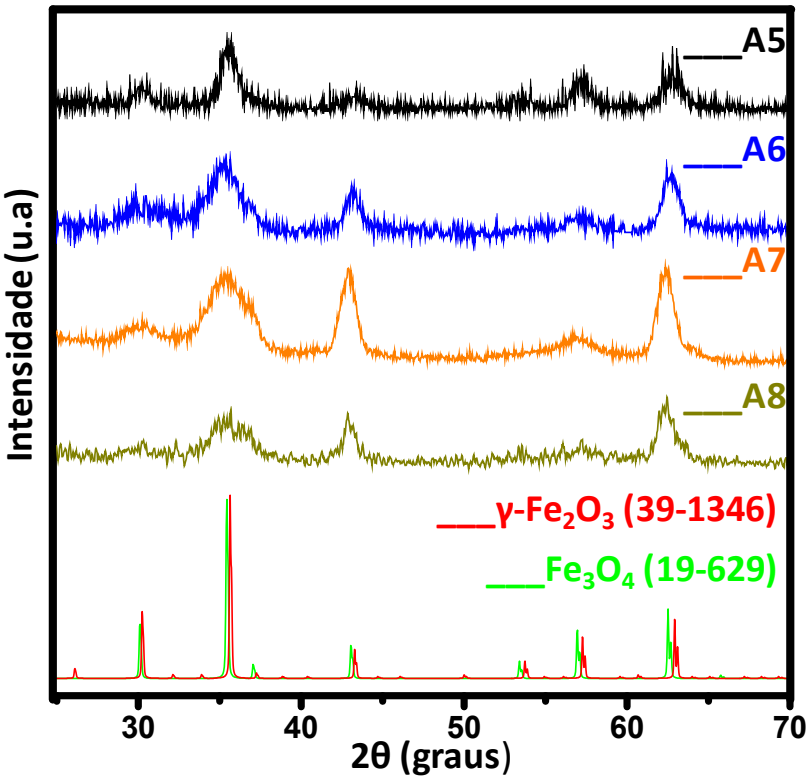


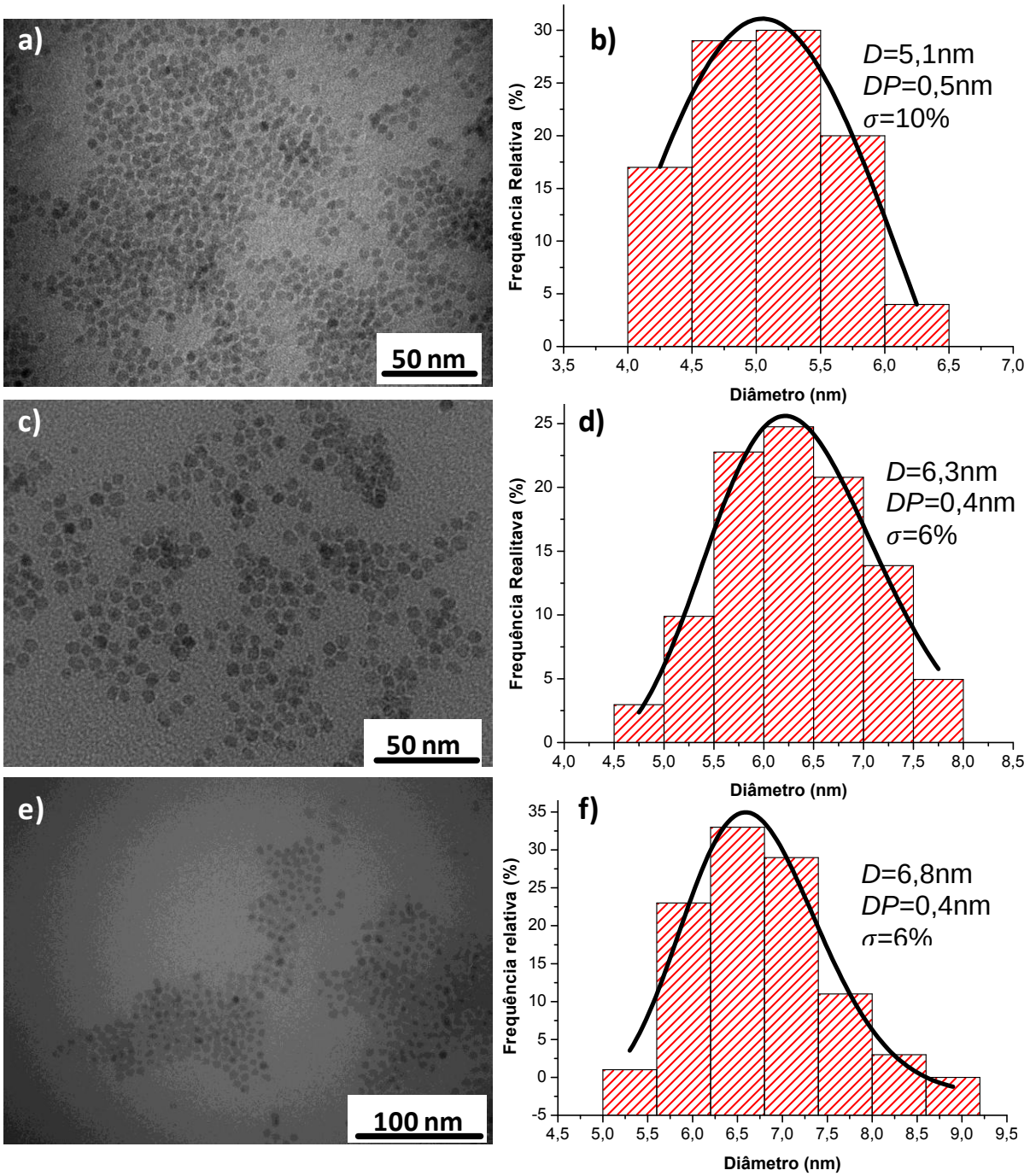
Figura 19 - Difratogramas das amostras obtidas por diferentes rotas de decomposição térmica: Amostras, A5(preto), A6(azul), A7(laranja) e A8(bege). E os padrões difração (JCPDS): maghemita (vermelho) e magnetita (verde).



Inicialmente as NPs foram sintetizadas pelo método do poliol modificado,[26,40,41] como já citado anteriormente. A partir da imagem de MET, Figura 20, foi constatada a formação de partículas esféricas com diâmetro médio de 5,1 nm (**A1**).

Com o intuito de obter-se NPs maiores, utilizou-se estas NPs como sementes em dois procedimentos de crescimento. O primeiro similar ao descrito na literatura (**A2**).[26,40] No segundo (**A3**) foi dobrada as concentrações de percussor metálico e dos demais reagentes, para que fosse investigada a possibilidade de se obter partículas ainda maiores através do crescimento de um camada mais espessa, uma vez que o meio reacional possuiria maior quantidade do percussor para levar ao crescimento. Entretanto, a maior concentração de percussor poderia levar a um alargamento da distribuição de tamanhos para as NPs obtidas por crescimento se, durante a etapa de crescimento, esta alta concentração favorecesse a formação de novos núcleos.[49]

Figura 20 - a), c) e e) micrografias A1, A2, e A3, respectivamente. b) ajuste gaussiano da distribuição de tamanho para amostra A1, d) e f) histogramas e ajustes log-normal das distribuições de tamanho para as amostras A2 e A3, respectivamente.



Nas análises feitas a partir das imagens de MET, Figura 20, verificou-se que o grau de polidispersividade (σ) calculado para as amostras obtidas em ambos os crescimentos foi o mesmo, σ= 6%. Indicando que não houve formação de novos núcleos durante estas etapas, mesmo para o segundo procedimento, no qual foi dobrada a concentração dos percussores.

Quando comparados os valores de σ das NPs obtidas após os crescimentos e das NPs utilizadas como sementes, foi observada uma diminuição do valor de σ,

para NPs crescidas, Figura 20. Este fato indica que o crescimento por esta rota ocorreu principalmente pelo mecanismo controlado por difusão, no qual a velocidade de crescimento das NPs menores é maior em relação às NPs maiores, como mostrado pela equação 8, de modo a haver uma tendência de diminuição da polidispersividade por este mecanismo de crescimento.[49]

$$\frac{dr}{dt} = \frac{V_m\, D}{r}\,(C_{bulk} - C_s) \tag{8}$$

Onde r é o raio da partícula, t o tempo, V_m o volume molar da partícula, D o coeficiente de difusão e, C_{bulk} e C_s são as concentrações do monômero no *bulk* da solução e na superfície da partícula.

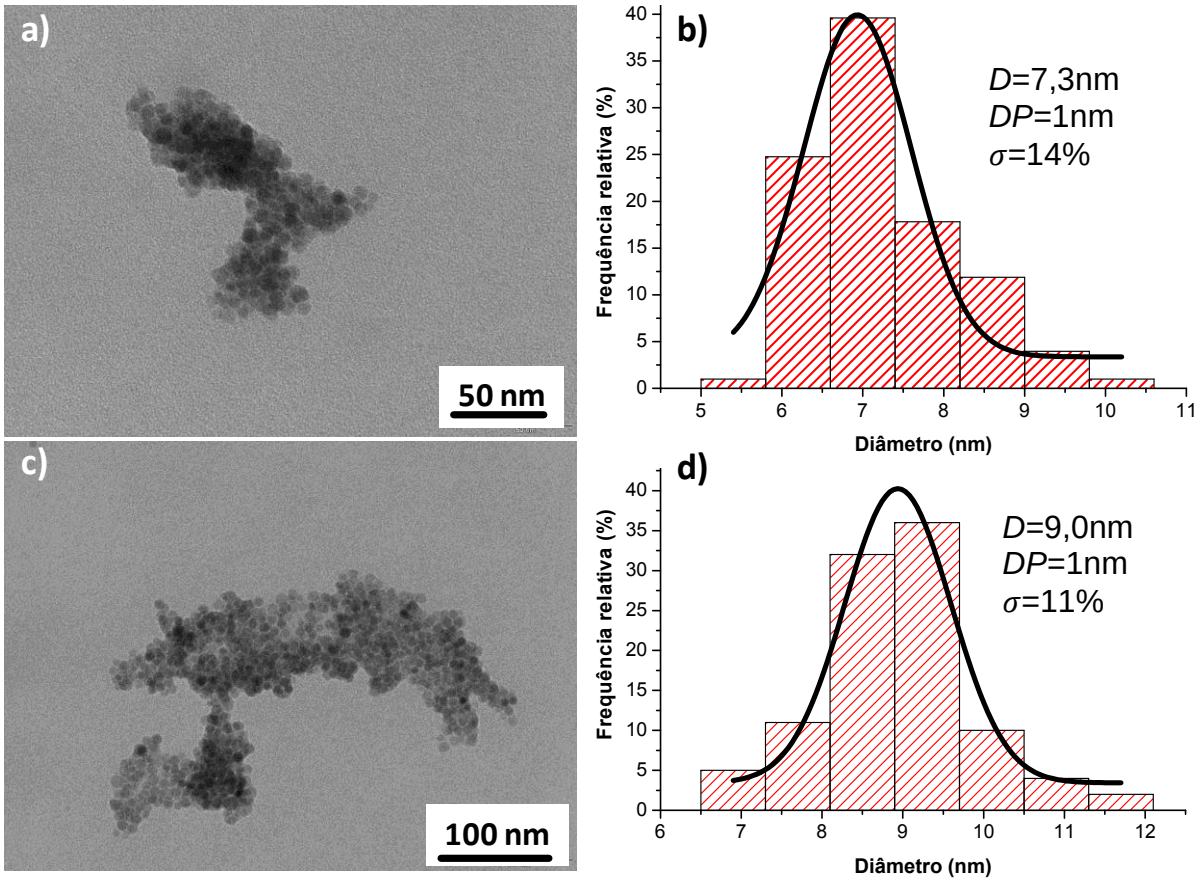
Ainda nas análises das imagens de MET, verificou-se a formação de NPs esféricas com diâmetros médios de 6,3 nm e 6,8 nm para as amostras **A2** e **A3**, respectivamente, Figura 20. Desta forma as etapas de crescimento mostraram-se efetivas por terem levado a formação de NPs maiores e diminuição de σ. Entretanto com os tamanhos obtidos muitas etapas de crescimento seriam necessárias, o que inviabilizaria o uso destas NPs, e consequentemente da metodologia de crescimento mediado por semente para as próximas etapas do trabalho. Assim, optou-se por investigar outras rotas de síntese.

As duas sínteses realizadas na presença de TEG foram baseadas na literatura.[42,43] Porém as condições de sínteses nelas descritas relatam a formação de aglomerados e, desta forma, as sínteses foram modificadas, como já citadas na parte experimental, adicionando os agentes de superfícies ácido oleico e ácido láurico. Esta modificação baseou-se na possibilidade dos agentes de superfície adicionados permitirem uma maior estabilização das NPs, evitando a formação de aglomerados. Ainda para a amostra **A4,** se utilizou uma mistura de solventes 1:1 de TEG:benziléter, diferente da literatura, na qual foi usado apenas o TEG. Esta modificação foi necessária pelo fato do ácido oleico não se solubilizar somente na presença do TEG.

As imagens obtidas por MET das amostras **A4** e **A5**, mostram a formação de partículas esféricas com diâmetro médio de 7,3 nm e 9,0 nm, respectivamente, Figura 21. Ainda é possível observar que a NPs se encontraram aglomeradas,

indicando que a quantidade dos agentes de superfície não foi completamente adequada para a rota de síntese realizada.

Figura 21 - a) e c) Micrografias das amostras A4 e A5, respectivamente. b) e d) Histogramas e ajustes gaussiano para as amostras A4 e A5.

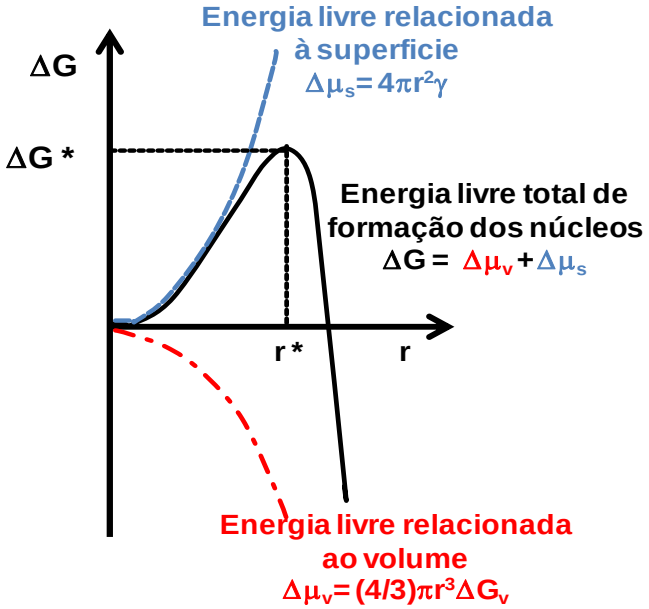


Os diâmetros médios das NPs obtidas pelas duas rotas foram menores que o diâmetro médio obtido na literatura (14 nm).[42] Para a primeira rota é difícil propor algum tipo de explicação, pois além da influência do agente de superfície deve ter havido também alguma influência do solvente.

No entanto, para a segunda rota, uma possível explicação seria que o ácido láurico como agente de superfície teria um efeito de diminuir a energia de superfície dos núcleos na etapa de nucleação, o que levaria à uma diminuição da energia livre de formação dos núcleos, Figura 22. A diminuição da energia livre de formação dos núcleos acarretaria na diminuição do raio crítico (r*).[1,49] Quando o raio de um núcleo atinge o valor r*, este núcleo torna-se estável e não se solubiliza novamente, pois sua energia livre de formação tende a tornar-se negativa. Assim um valor menor de r* possibilitaria a formação de núcleos menores, e um maior número de núcleos seriam formados. Com uma maior quantidade de núcleos formados, a quantidade de

percussores para gerar o crescimento das NPs seria menor, consequentemente ocorrendo a formação de NPs menores.

Figura 22 - Diagrama da variação de energia livre de Gibbs para a formação de núcleos em uma nucleação homogênea. Em azul a variação da energia livre em relacionada à superfície, em vermelho, a variação relacionada *bulk* do núcleo e, em preto, variação total de energia.[1]



Fonte: CAO, G. **Nanostructures & nanomaterials synthesis properties and applications**. 1. ed. Londres: Imperial College Press, 2004. 433 p.(modificado)

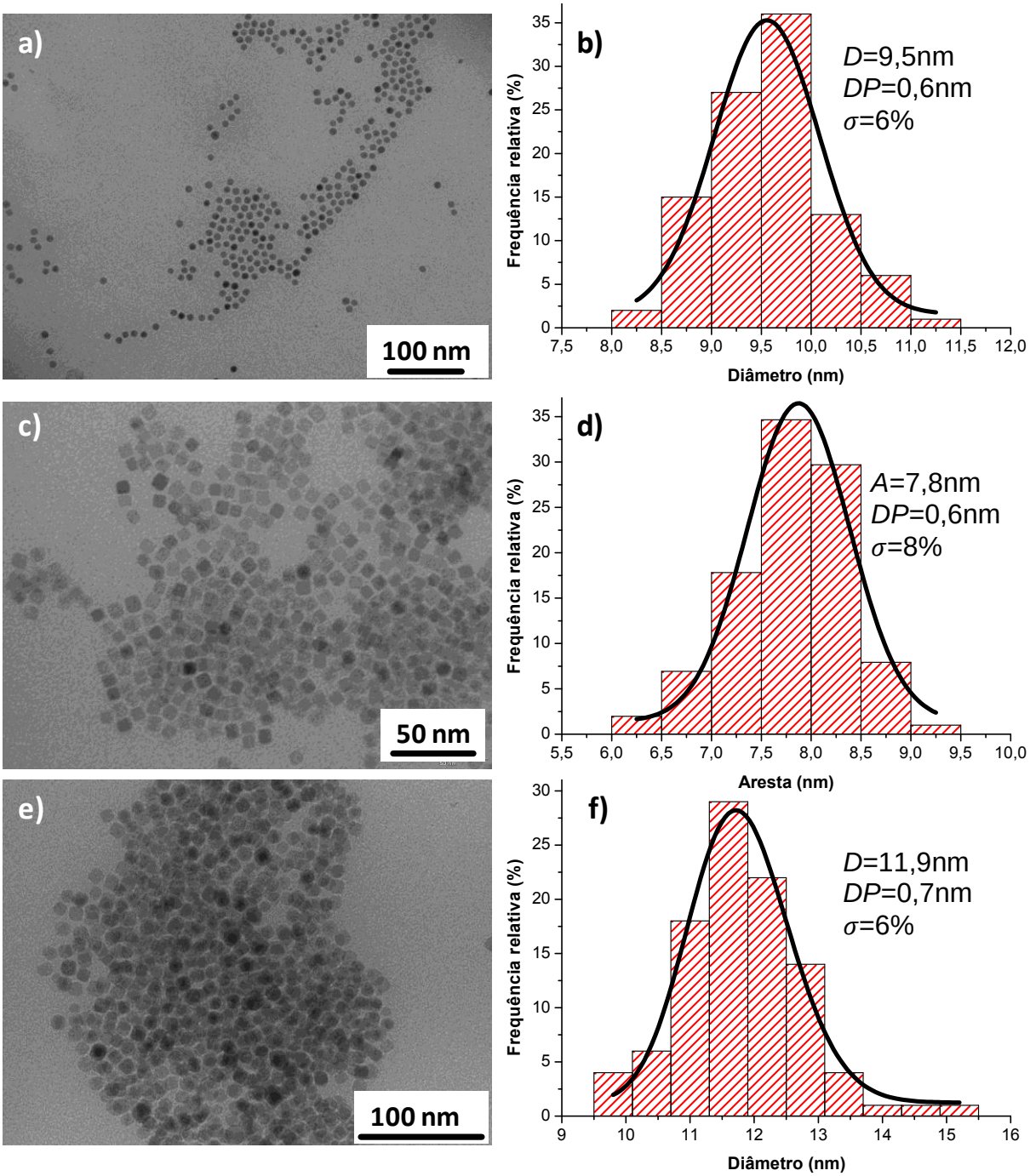
Pode-se inferir que as NPs obtidas pelos métodos anteriores ainda não estavam na faixa de tamanho desejada e assim foram realizados outros três procedimentos na ausência de polióis no meio reacional, almejando a obtenção de NPs maiores.

Os procedimentos de sínteses das amostras **A6** e **A7** foram baseadas na literatura,[50] porém fazendo-se o uso de $Fe(acac)_3$ e $Fe(oleato)_3$ como percussores metálicos, respectivamente, em substituição do FeO(OH) usado na literatura. Ainda no caso do uso do percussor $Fe(oleato)_3$ para manter a razão molar de oleato/percussor metálico em 8/1 no meio reacional, considerou-se os oleatos pertencentes ao complexo metálico, assim a síntese foi realizada como mostrado na Tabela 3 (razão 5/1, acido oleico/percussor metálico).

A partir das análises das imagens obtidas por MET, Figura 23, se constatou a formação de partículas esféricas com diâmetro médio de 9,5 nm para a amostra **A6**, enquanto que para a amostra **A7** ocorreu a formação de partículas cúbicas com o comprimento de aresta médio de 7,8 nm. A síntese descrita na literatura relatou a

formação de NPs esféricas de 28 nm. Estes resultados indicam que modificação do percussor metálico em uma mesma condição experimental influenciou tanto no tamanho quanto na forma das NPs obtidas.

Figura 23 - a), c), e e) Micrografias das amostras A6, A7 e A8, respectivamente. b) e d) Histogramas e ajuste gaussiano das distribuições de tamanho para as amostras A6 e A7, respectivamente.f) Histograma e ajuste log-normal da distribuição de tamanho para a amostra A8.



A síntese da amostra **A8** foi baseada na literatura,[51] porém utilizando docosano como solvente em substituição à trioctilamina relatada nos procedimentos descritos, por possuírem pontos de ebulição muito próximos (docosano, 369°C; tioctilamina; 365-367°C). Através da imagem de MET, Figura 23, pode-se constatar a formação de NPs com diâmetro médio de 11,9 nm, enquanto que na literatura é descrita a formação de NPs com 22 nm de diâmetro médio. Esperava-se que, pelo fato dos solventes possuírem pontos de ebulição muito próximos, não houvesse discrepância significativa em relação ao tamanho das NPs sintetizadas e as descritas na literatura. Entretanto os resultados mostram que além da temperatura de ebulição as interações do solvente com os reagentes influenciam no tamanho das NPs.

Os dados das análises feitas pelas imagens de MET para as amostras estão resumidos na Tabela 6 abaixo:

Tabela 6 - Dados analisados nas imagens de MET, para as diferentes rotas de decomposição térmica.

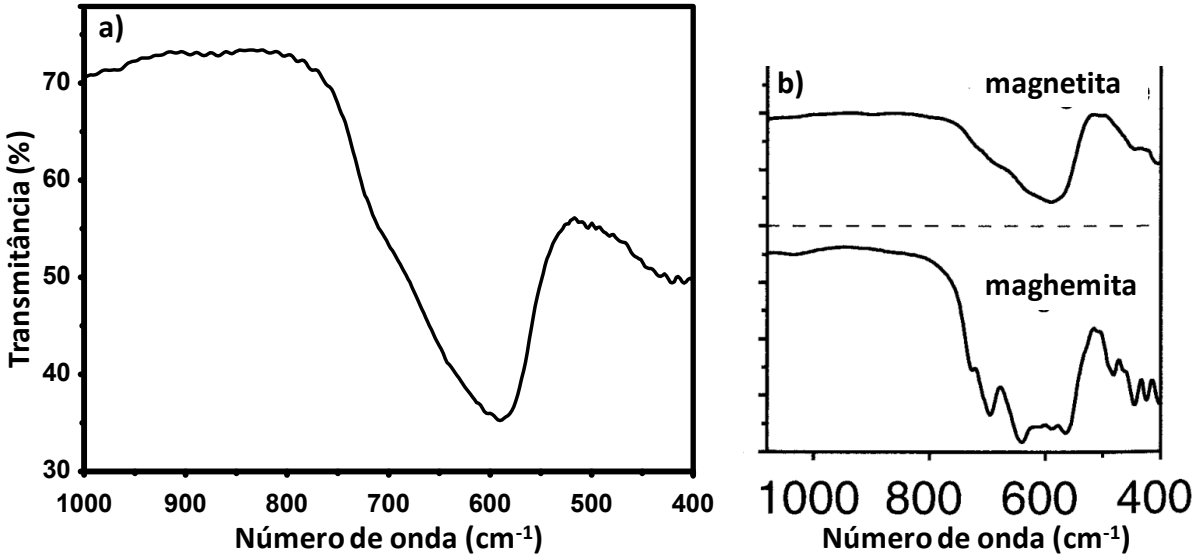
Amostras	Ajuste das distribuições	Valores obtidos de R-quadrado.	Diâmetro médio(*D*) ou Aresta Média (*A*)	Grau de polidispersividade (σ)
A1	Gaussiano	0,99	*D* = 5,1 nm	10 %
A2	Log-normal	0,97	*D* = 6,3 nm	6 %
A3	Log-normal	0,96	*D* = 6,8 nm	6 %
A4	Gaussiano	0,86	*D* = 7,3 nm	14 %
A5	Gaussiano	0,98	*D* = 9,0 nm	11 %
A6	Gaussiano	0,92	*D* = 9,5 nm	6 %
A7	Gaussiano	0,97	*A* = 7,8 nm	8 %
A8	Log-normal	0,98	*D* = 11,9 nm	6 %

Em todas as sínteses foram obtidos sistemas com baixa polidispersividade sendo considerados monodispersos, com exceção das amostras **A4** e **A5**.[48] Para realizar as demais etapas do projeto foi escolhida a amostra **A8**, por ser monodispersa e apresentar diâmetro médio próximo do desejado.

As fases magnetita e maghemita são estruturas cúbicas do tipo espinélio inverso, a magnetita possui íons Fe^{2+} e Fe^{3+} e sua fórmula pode ser escrita da seguinte forma, $Y[XY]O_4$, onde Y= Fe^{3+} e X= Fe^{2+}. A maghemita não possui Fe^{2+} na sua estrutura, assim possui vacâncias de cátions para compensar a ausência de

Fe^{2+} e esta diferença faz com que estas duas fases pertençam a grupos espaciais distintos, sendo Fd3m para a magnetita e $P4_332$ para a maghemita na estrutura cúbica. Esta diferença estrutural entre as duas fases resulta em diferentes modos vibracionais, e a presença de bandas diferentes na região infravermelho, podendo assim, em casos onde se obtenha uma boa resolução de bandas, serem diferenciadas por FTIR. Deste modo foi comparado o espectro de FTIR da amostra **A8** na região de 400 cm^{-1} a 1000 cm^{-1} com a mesma região da magnetita e maghemita comercial, Figura 24, esta comparação indicou que a fase cristalina da amostra **A8**, parece ser de fato, magnetita,[52] embora essa confirmação será realizada com a espectroscopia Mössbauer.

Figura 24 - a) Espectro de FTIR da amostra A8. b) Espectros de magnetita e maghemita.[52]



Fonte, item b): CORNELL, R. M.; SCHWERTMANN, U. **The iron oxides: structure, properties, reactions occurences and uses**. 2. ed. Weinheim: WILLEY-VCH, 2003. 664 p. (modificado)

4.2 MODIFICAÇÃO DAS SUPERFÍCIES DE NPS DE MAGNETITA

Como supracitado, escolheu-se a amostra **A8** para as etapas de modificação de superfície e de conjugação com as NPs de Au. Assim, foram realizados dois procedimentos de troca de ligante da superfície desta amostra. A investigação sobre a modificação de superfície foi feita a partir da espectroscopia na região do infravermelho. Para o procedimento que foi utilizado o APTMS analisou-se os espectros de FTIR das amostras, **A8** assim como sintetizadas, **A8@APTMS**, após modificação de superfície, e do APTMS puro, Figura 25. No espectro da amostra **A8@APTMS** verificou-se a presença uma banda em 1537 cm^{-1}, correspondente à ligação N-H de amina, e a presença das bandas em 1007 e 1126 cm^{-1} correspondentes às ligações Si-O-Si. A presença destas bandas e o fato de as NPs terem perdido seu caráter hidrofóbico são evidencias da troca dos ligantes oleatos pelo APTMS na superfície das NPs. No entanto, no espectro da amostra **A8@APTMS**, é observada a presença das bandas 1630cm^{-1} e 1391cm^{-1} também presentes na amostra **A8**. Estas bandas são referentes ao grupo carboxilato ligado de forma unidentada à superfície das NPs,[53] indicando que não houve a substituição total do ligante oleato. Mesmo com a substituição parcial dos ligantes de superfície, a presença de aminas livres na superfície e a boa dispersão em água permitiram a utilização destas NPs para etapa de conjugação.

Figura 25 - Espectros de FTIR: a) em preto, A8@APTMS (após modificação de superfície); em vermelho, A8 (como sintetizadas); em azul, APTMS puro; b) ampliação do espectro da mostra A8@APTMS na região de 2000 a 400 cm^{-1}.

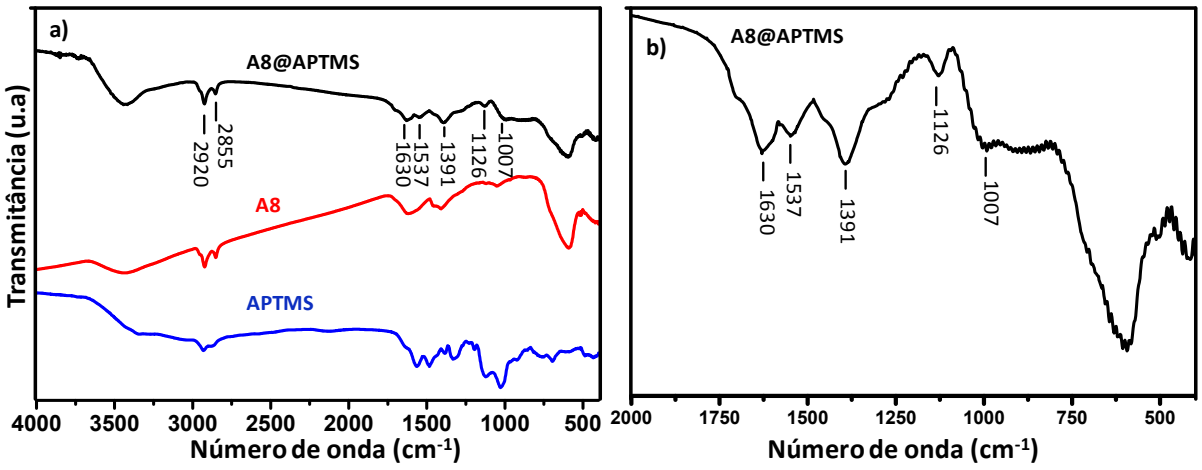
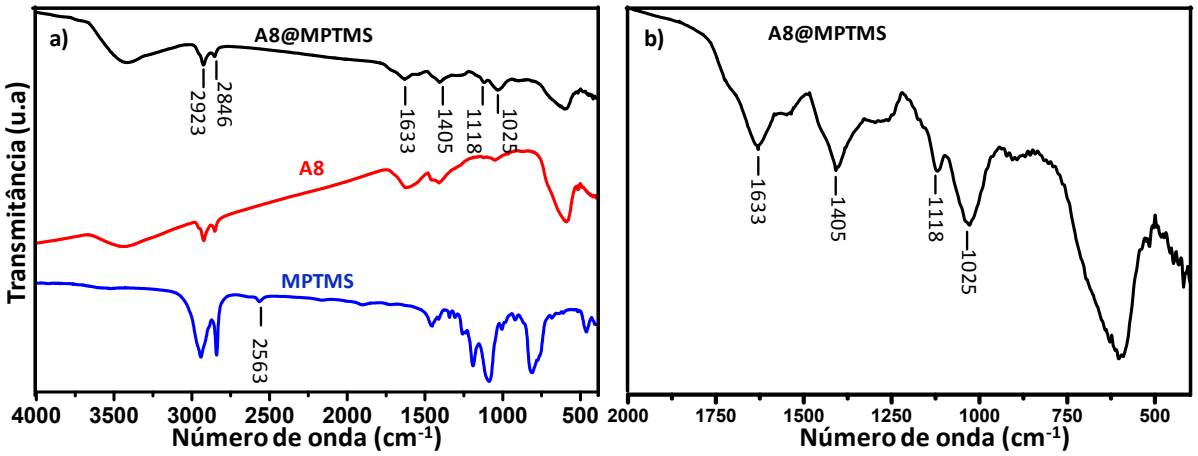


Tabela 7- Frequências de absorção na região do infravermelho usadas para a análises de modificação de superfície da amostra A8.[46,53,54,55]

Modos vibracionais	Número de onda (cm^{-1})
$\upsilon_{as}(CH_2)$; $\upsilon_s(CH_2)$	(2936 -2916); (2863 -2843)
υ_{as} (COO^-); υ_s (COO^-)	(1650- 1550); (1400-1280)
Si-O-Si	(1000-1150)
δ (NH_3)	(1650-1580)
υ (SH)	(2600-2550)

No que diz respeito ao procedimento realizado com MPTMS, analisou-se os espectros de FTIR das amostras, **A8** assim como sintetizadas, **A8@MPTMS**, após modificação de superfície, e do MPTMS puro, Figura 26. No espectro da amostra **A8@MPTMS** verificou-se a presença das bandas em 1025 e 1118 cm^{-1} correspondentes às ligações Si-O-Si. A ausência da banda referente à ligação S-H é explicada pelo fato de esta banda ser de baixa intensidade,[54] como pode ser observado no espectro do MPTMS puro. A presença das bandas referentes às ligações Si-O-Si e evidenciam a troca do ligante oleato por APTMS. Assim como no espectro da amostra **A8@APTMS,** é observada a presença das bandas referentes ao grupo carboxilato ligado de forma unidentada à superfície das NPs, indicando que não houve a substituição total do ligante oleato. Com a evidência de que houve uma troca parcial dos ligantes, a presença de grupos tióis livres na superfície e a boa dispersão em etanol permitiram a utilização destas NPs para etapa de conjugação.

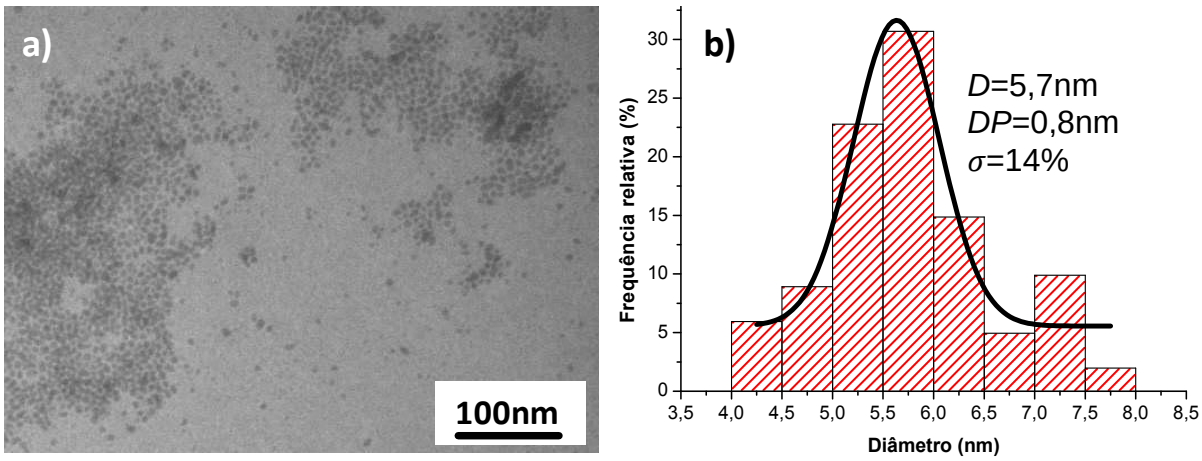
Figura 26 - Espectros de FTIR: a): em preto, A8@MPTMS (após modificação de superfície); em vermelho, A8 (como sintetizadas); em azul, MPTMS puro; b) ampliação do espectro da mostra A8@MPTMS na região de 2000 a 400 cm^{-1}.



4.3 SÍNTESE E MODIFICAÇÃO DE SUPERFÍCIE DE NPS DE OURO

A síntese das NPs de ouro foi realizada por uma rota de redução química baseada na literatura.[47] A análise das imagens obtidas por MET da amostra **B1** evidenciou a formação de partículas esféricas, Figura 27. Foi obtido um valor de R-quadrado igual a 0,91 para o ajuste gaussiano da distribuição de tamanho, e a partir deste ajuste encontrou-se o valor do diâmetro médio de 5,7 nm e o grau de polidispersividade de 14%. Apesar de não ser considerado como um sistema monodisperso, a polidispersividade está próxima a 10% e, assim, as NPs foram utilizadas nas próximas etapas do trabalho.

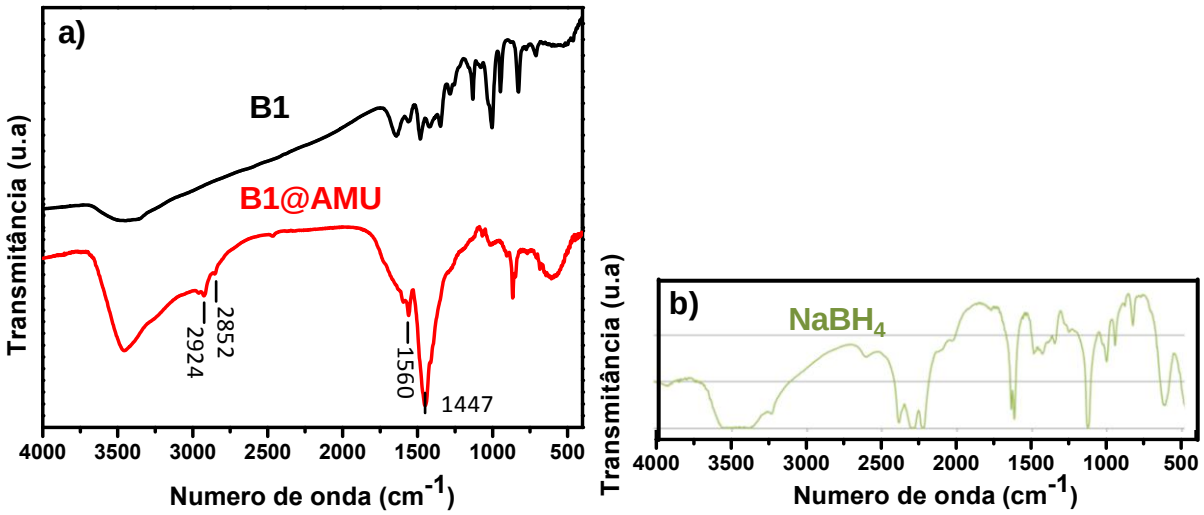
Figura 27 - a) Micrografia da amostra B1. b) Histograma e ajuste gaussiano da distribuição de tamanho para a amostra B1.



A superfície das NPs foram modificadas pela adição de uma solução de AMU, como descrito na seção 3.2, devido à alta afinidade química da superfície de ouro pelo átomo de enxofre.[16,47] Assim, esperava-se que a simples adição AMU na dispersão das NPs Au resultasse na substituição dos íons adsorvidos fisicamente sobre a superfície do material pelo AMU.[47] A investigação sobre o procedimento de modificação de superfície foi realizada a partir da espectroscopia na região do infravermelho. Analisou-se os espectros de FTIR das amostras **B1** assim como sintetizadas e **B1@AMU**, após modificação de superfície, Figura 28a). No espectro da **B1** foram observadas bandas na região entre 1700 a 630 cm^{-1}, as quais coincidem com as mesmas presentes no espectro de $NaBH_4$, Figura 28b),[47] enquanto que no espectro da amostra **B1@AMU** tais bandas não são observadas. Ainda para a amostra **B1@AMU** são observadas as bandas em 2924 e 2852 cm^{-1}

correspondentes aos estiramentos assimétrico e simétrico de grupos CH_2, respectivamente, e as bandas 1560 e 1447 cm^{-1} correspondentes aos estiramentos assimétrico e simétrico dos grupos COO^-. A ausência das bandas observadas em **B1** na amostra **B1@AMU**, e a presença de bandas características dos grupos CH_2 e COO^- na amostra **B1@AMU**, evidenciam que a etapa de modificação de superfície foi realizada com sucesso.

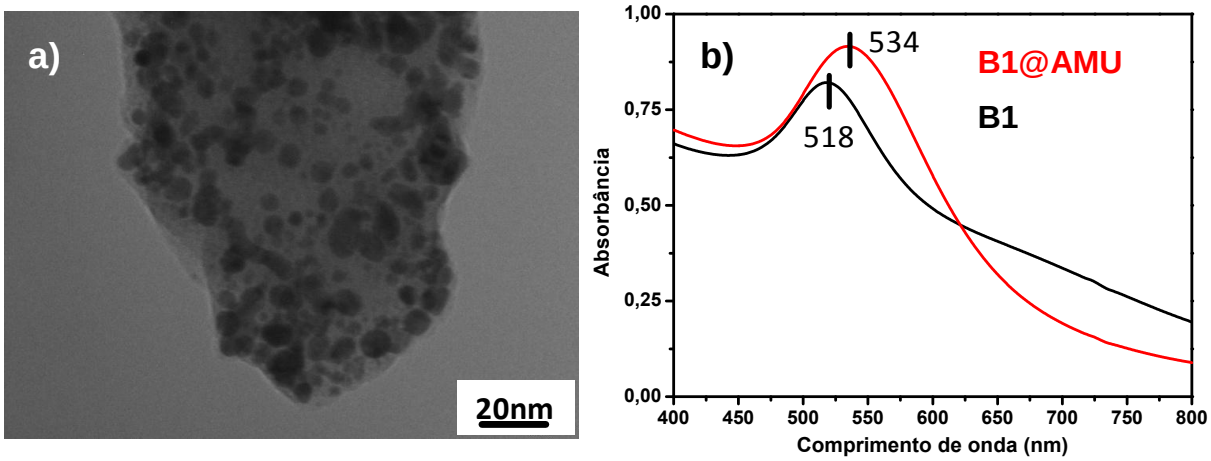
Figura 28 - a) Espectros de FTIR: a): em preto, B1 (como sintetizadas); em vermelho, B1@AMU (após modificação de superfície). b) Espectro de $NaBH_4$,[47].



A imagem de MET da amostra **B1@AMU**, Figura 29a) mostra a aglomeração das NPs após a etapa de modificação de superfície. Na análise da banda plasmon feita por espectroscopia de Uv-Visível, Figura 29 b) foi observado um alargamento e deslocamento da banda para comprimento de ondas maiores (*red-shift*), quando comparado com o espectro da amostra **B1**. Esta mudança na banda plasmon corrobora com a observação feita a partir da imagem de MET, na qual foi observada a aglomeração das NPs após a modificação de superfície.[16,21]. Esta aglomeração pode estar relacionada com a formação de ligações de hidrogênio entre os grupos COOH livres na superfície das NPs, mantendo-as próximas e, assim, resultando num acoplamento elétrico entre as NPs, observado como um *red-shift* na banda plasmon.[21] A etapa de substituição dos ligantes na superfície das NPs de ouro necessita ser otimizada a fim de prevenir a aglomeração das NPs. Esse estudo, e otimização demanda tempo relativamente elevado, de acordo com alguns testes realizados no laboratório. Dessa forma, optou-se por postergar a otimização para trabalhos futuros e prosseguir com o cronograma a fim de promover a conjugação

entre sistemas e verificar a influência nas propriedades magnéticas e ópticas do sistema conjugado.

Figura 29 - a) Micrografia da amostra B1@AMU. b) Espectros de Uv-Vis: em vermelho, amostra B1@AMU dispersa em água; em preto, amostra B1 dispersa em água.



Para a realização das etapas de conjugação, as quais os procedimentos foram descrito na secção experimental 3.3, a segunda rota realizada baseou-se em reação de formação de amida. Tal reação será discutida mais adiante, no entanto cabe aqui discutir o resultado de analise elementar, realizado por ICP-OES para a amostra **B1@AMU**, que indicou uma porcentagem em massa de Au na amostra de 67,46 %, indicando que a porcentagem de AMU na superfície é de 32,54 %. Este resultado permitiu estimar uma concentração molar durante a reação de formação da amida, que será discutido mais adiante no trabalho.

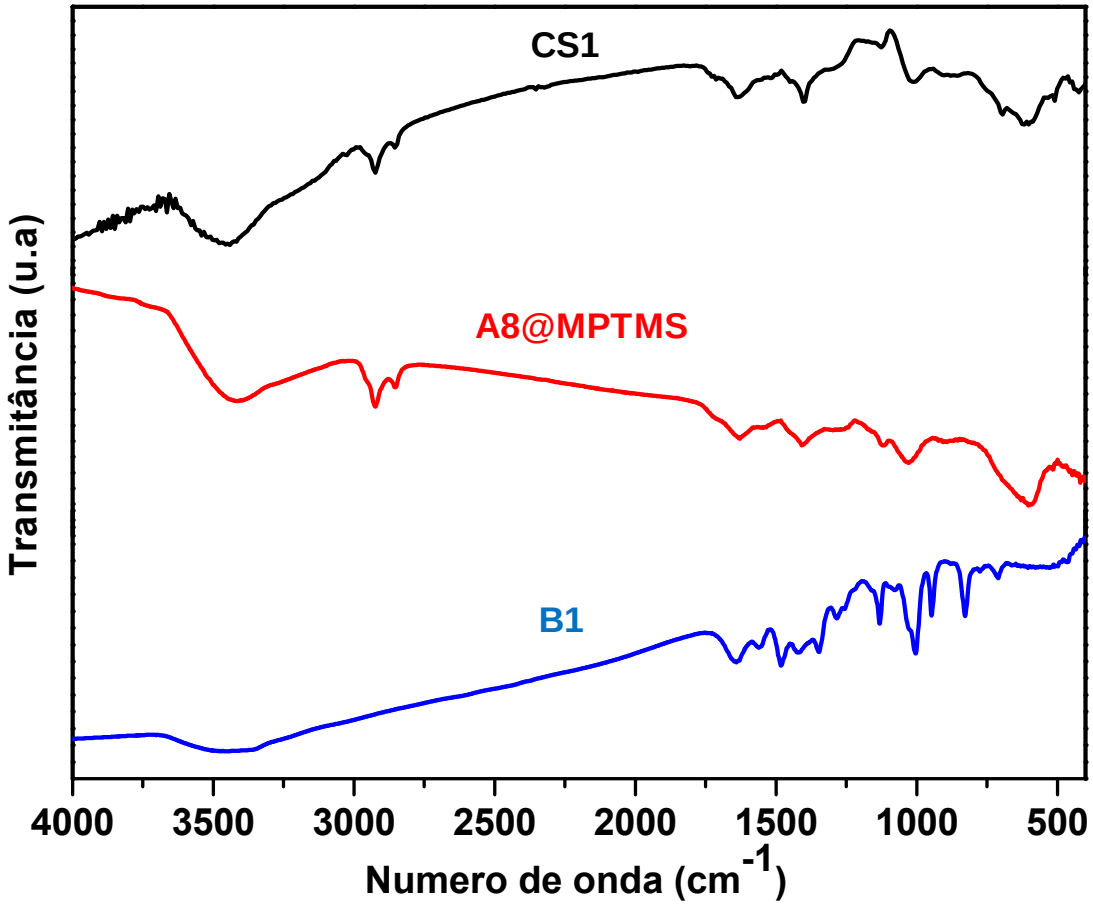
4.4 CONJUGAÇÃO DAS NPS DE AU E MAGNETITA

4.4.1 INVESTIGAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS DE CONJUGAÇÃO

Como descrito na seção 3.3, foram realizados dois procedimentos distintos para conjugação entre as NPs de Au e de magnetita. Para a amostra **CS1**, obtida pelo primeiro procedimento, esperava-se que a conjugação ocorresse pela ligação química entre o grupo tiol (SH) livre na superfície da amostra **A8@MPTMS** e a superfície de Au na amostra **B1**, visto que a superfície de Au possui grande afinidade química pelo átomo de enxofre do grupo tiol. [7,16,21,47] Dessa forma, analisou-se os espectros de FTIR das amostras **CS1**, após a etapa de conjugação, **A8@MPTMS** e **B1**, Figura 30. Apesar dos modos vibracionais referentes à ligação

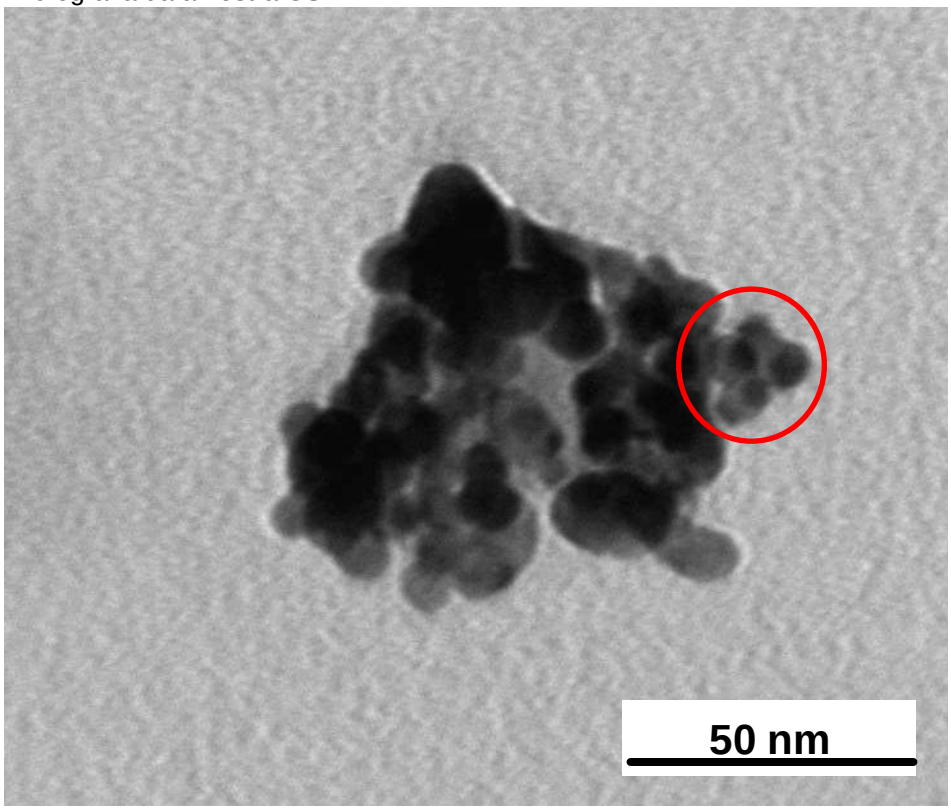
S-Au não aparecerem no espectro, devido às frequências de tais modos estarem abaixo de 400cm^{-1}, [55] foi observado no espectro da amostra **CS1** a presença das bandas presentes na amostra **A8@MPTMS**, atribuídas na seção 4.2. Também foi observado o desaparecimento das bandas refentes ao $NaBH_4$ presente na amostra **B1**. Estas observações conjuntamente com o fato da amostra **CS1** ter apresentado propriedades magnéticas e plasmônica (discutidas adiante na seção 4.4.2), indicam que houve a conjugação entre as NPs.

Figura 30 - Espectros de FTIR: em preto, amostra CS1 (após a etapa de conjugação); em vermelho, amostra A8@MPTMS; e em azul, amostra B1.



Na análise da amostra **CS1** realizada por MET, Figura 31, foi possível observar uma região, assinalada em vermelho, na qual tem-se, aparentemente, um indicio de formação de uma estrutura similar ao tipo núcleo-satelites. No entanto é notável a formação de aglomerados, indicando que este procedimento não leva a controle da organização durante a etapa de conjugação das NPs, o que remete à necessidade de otimização do procedimento de modificação da superfície das NPs de ouro em trabalhos futuros.

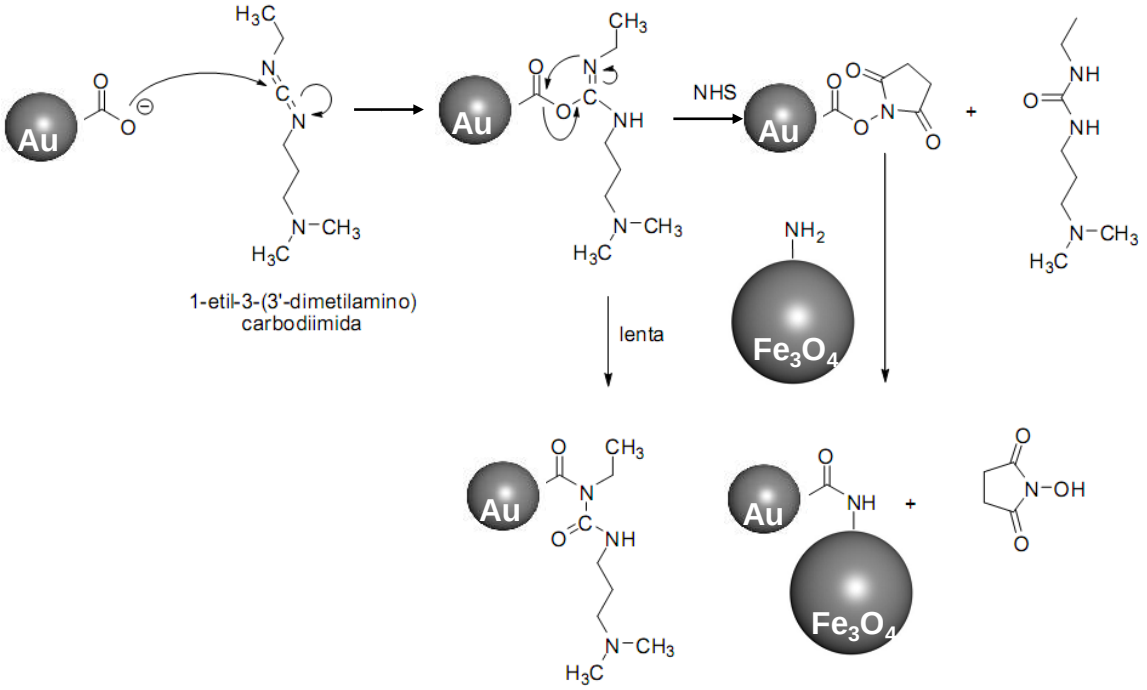
Figura 31 - Micrografia da amostra CS1.



Ao que diz respeito à amostra obtida pelo segundo procedimento de conjugação, **CS2**, esperava-se que a conjugação ocorresse pela formação de amida, através da reação entre o grupo carboxilato livre presente nas superfícies das NPs de Au, amostra **B1@AMU**, e o grupo amina livre presente nas superfícies das NPs de magnetita, amostra **A8@APTMS**.[45,56,57]

No procedimento realizado o cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (CEDC), reage com os grupos carboxilatos presentes na superfície das NPs de Au formando um intermediário. Este intermediário pode se rearranjar levando a formação de uma espécie não reativa. Assim, para evitar a formação de tal espécie, é adicionada ao meio reacional a N-hidroxisuccinimida (NHS), que reage com o intermediário, formando uma espécie reativa, suscetível ao ataque nucleofílico dos grupos amina livre sobre a superfície das NPs de magnetita. Um esquema deste mecanismo é mostrado na Figura 32.

Figura 32 - Esquema representativo do mecanismo de conjugação entre as NPs de Au e magnetita, via formação de amida.

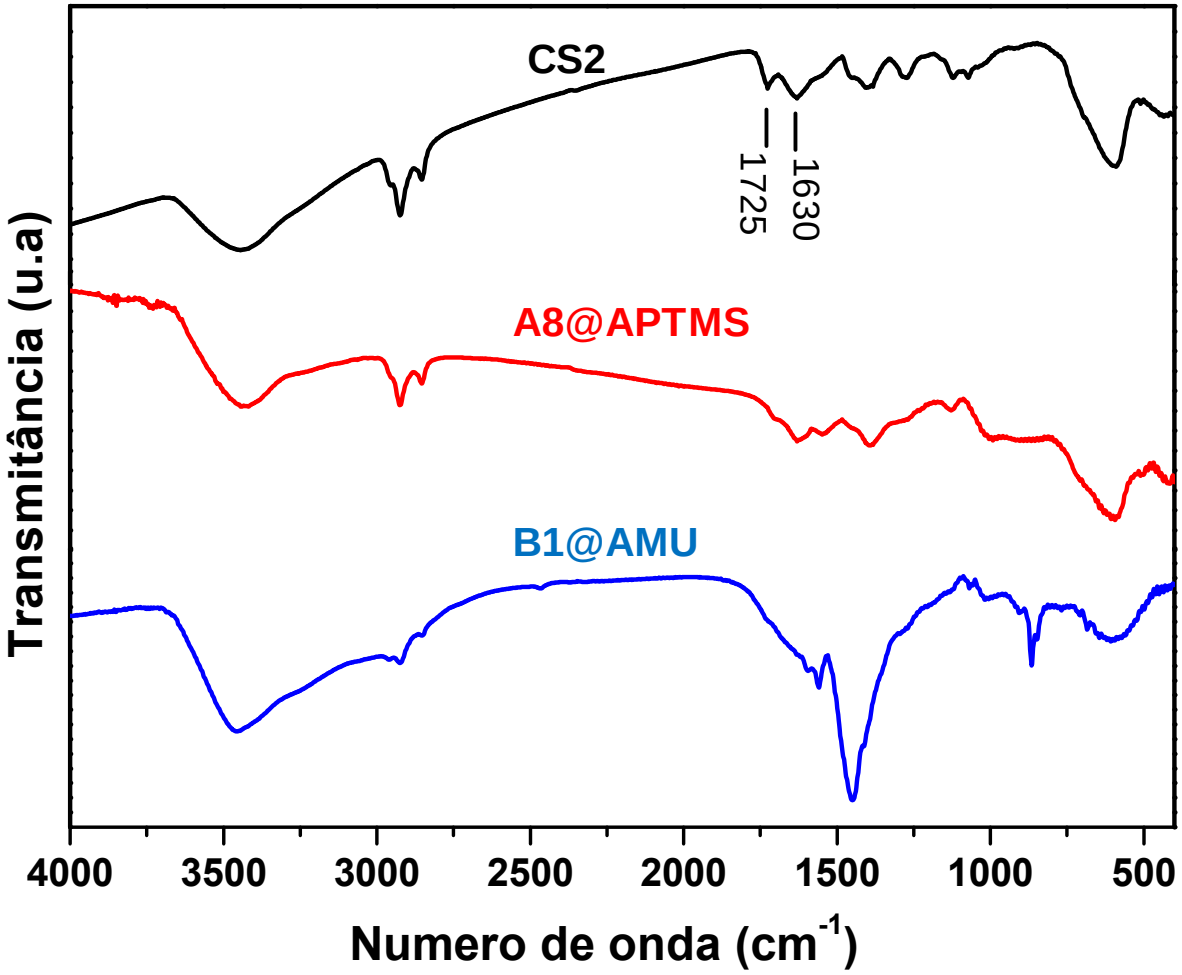


Fonte: NEVES, H. R. **Nanopartículas antiferromagnéticas de MnO para aplicações em biomedicina como agentes de contraste**. 2012. Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2012.(modificado)

A partir do resultado de análise elementar da amostra **B1@AMU**, seção 4.3, pode-se estimar concentração molar de AMU na dispersão da amostra **B1@AMU**, permitindo que fosse usadas quantidades adequadas dos reagentes ativadores (CEDC e NHS). Os reagentes foram adicionados no meio reacional de modo que, fosse alçando a proporção molar 1:2:1, de AMU, CEDC e NHS, respectivamente.

A investigação da conjugação foi feita a partir da espectroscopia na região do infravermelho, para que se analisa-se a formação de grupamentos amida no material obtido. Deste modo, analisou-se os espectros de FTIR das amostras **CS2** (após a etapa de conjugação), **A8@MPTMS** e **B1**, Figura 33. Na análise do espectro da amostra **CS2** é possível observar as bandas em 1725 1630 cm^{-1}. Estas bandas poderiam ser atribuídas ao estiramento da ligação C=O, de acido carboxílico e de amida, respectivamente. Porém tais bandas aparecem no espectro alargadas, então foi obtido o espectro de FTIR em absorbância, da amostra nesta região (1510-1760cm^{-1}). Posteriormente foi feita a deconvolução dos picos presentes nesta região, Figura 34, para que se pudesse fazer uma análise mais detalhada da formação da amida.

Figura 33 - Espectros de FTIR: em preto, CS2 (após a etapa de conjugação); em vermelho, A8@APTMS; e em azul, B1@AMU.



A análise da deconvolução da região é possível observar, com maior nitidez, picos referentes o grupamentos amida, indicando que houve a conjugação entre as NPs. A presença dos picos referentes ao ácido carboxílico são atribuídos à grupos que não reagiram. Uma vez que os grupos carboxílicos estão na superfície das NPs de Au, era esperado que nem todos reagissem, já que haveria um impedimento estérico pelas NPs, evitando a reação entre todos grupos carboxilatos e aminas livres presentes nas NPs.

Figura 34 - Deconvolução gaussiana da região entre 1510-1760cm^{-1}. Os picos 1 e 2 refere-se ao estiramento da da ligação C=O de acido carboxílico, o pico 3 refere-se ao estiramento da ligação C=O do grupo amida, o pico 4 refere-se à deformação da ligação N-H do grupo amida e o pico 5 refere-se à deformação do grupo CNH da amida na conformação trans.

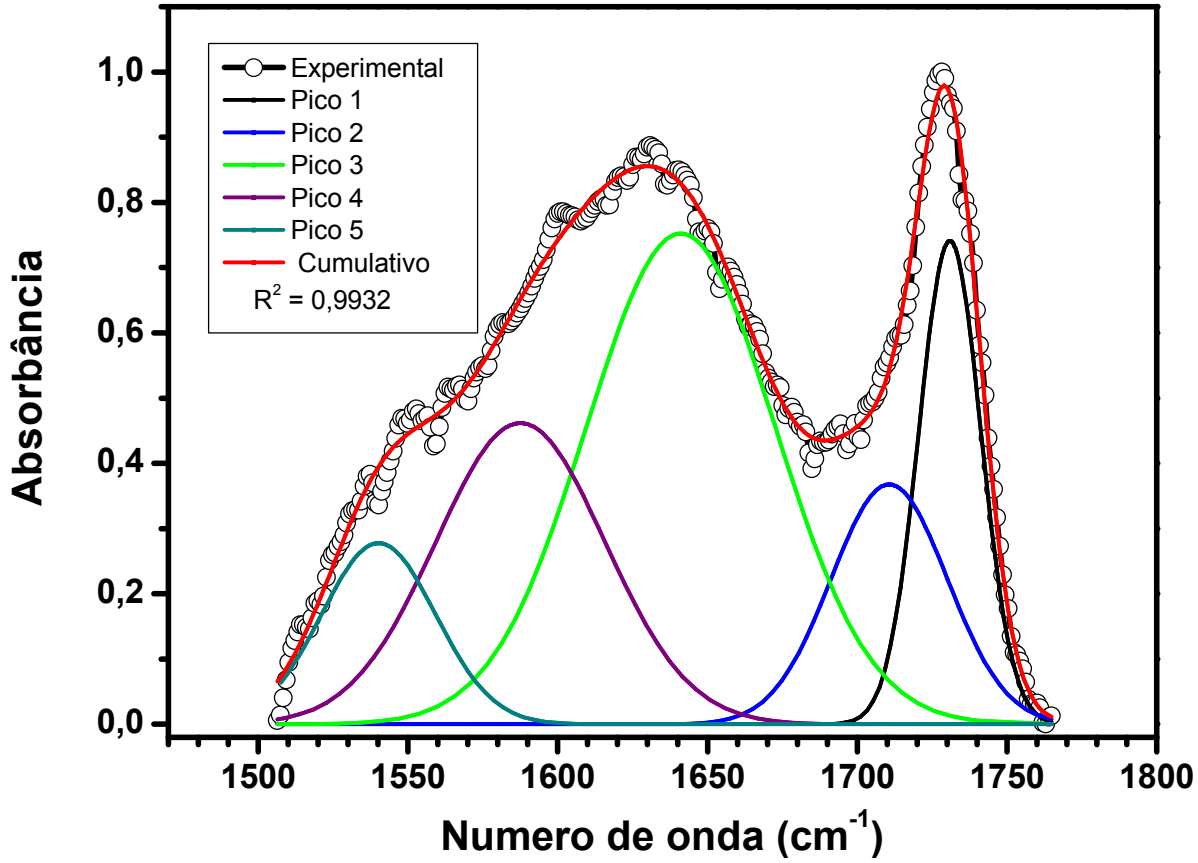
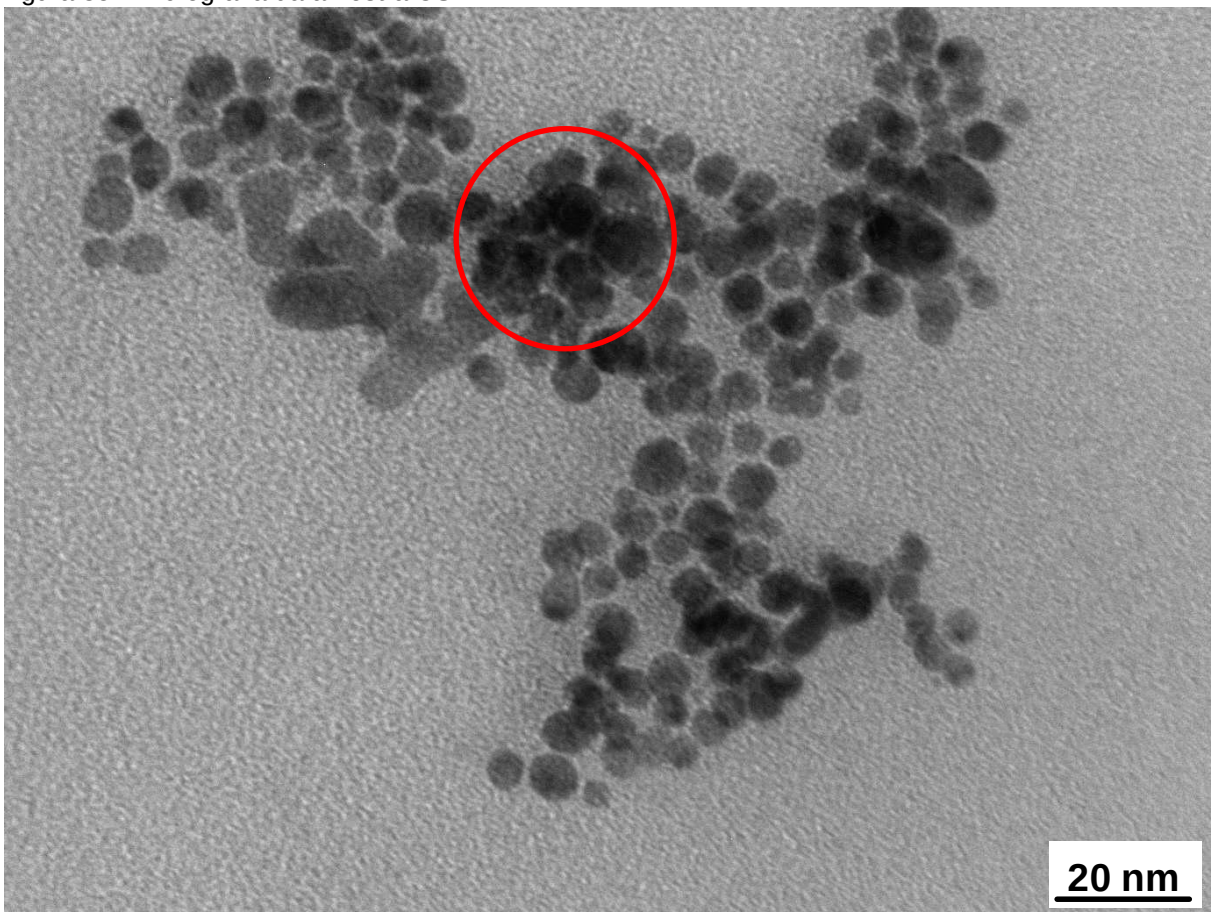


Tabela 8 - Frequências de absorção na região do infravermelho usadas para a analises da formação de grupos amida na etapa de conjugação das NPs de Au e magnetita.[54,57]

Modos vibracionais	**Número de onda (cm^{-1})**
υ(C=O) ácido carboxílico;	(1750-1710);
υ(C=O) amida;	(1690- 1630);
δ (NH) amida;	(1620-1550);
δ (CNH) amida, configuração *trans*,	(1570-1510)

Na análise das imagens obtidas por MET é observada a formação de aglomerados, em vermelho na Figura 35. Como o resultado das análises de FTIR mostram a formação de amidas, e consequentemente, a ocorrência da conjugação entre as NPs, os aglomerados observados devem ser as NPs conjugadas, porém não é possível afirmar com os dados apresentados. Estes resultados indicam que não houve controle da conjugação.

Figura 35 - Micrografia da amostra CS2.



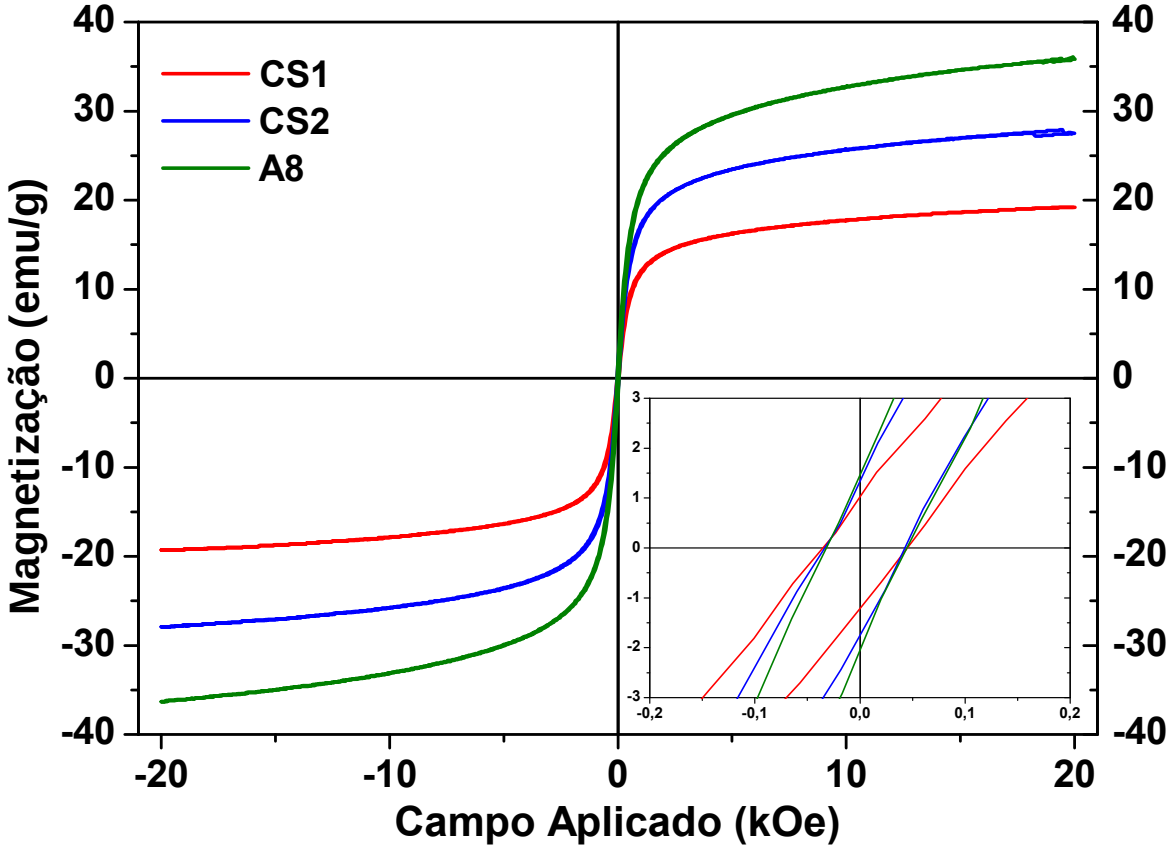
4.4.2 CARACTERIZAÇÃO DAS PROPRIEDADES MAGNÉTICAS E PLASMÔNICAS DOS MATERIAIS CONJUGADOS

O comportamento magnético dos materiais obtidos foi estudado com base nas curvas de magnetização em função do campo magnético externo aplicado, as quais foram obtidas através da técnica de magnetometria de amostra vibrante. Na Figura 36, estão apresentadas as curvas de magnetização das amostras **CS1**, **CS2** e **A8**. A análise das curvas mostram que houve uma diminuição da magnetização de saturação (M_s) das amostras conjugadas quando comparadas à amostra **A8**, sendo os valores obtidos de M_s em emu/g, 19, 27 e 36, para as amostras **CS1**, **CS2** e **A8**, respectivamente. Como a magnetização é expressa em unidades de emu por unidades de massa do material (emu/g), esta diminuição de M_s era esperada, uma vez que os materiais conjugados são constituídos, além da magnetita, de ouro e material orgânico, os quais não são magnéticos. Deste modo tais materiais contribuem com aumento da massa, e não contribuem para a magnetização,

consequentemente é obtido menor valor de magnetização por massa do material como um todo.

Para que a comparação fosse mais precisa seria necessário que se estabelecesse a constituição dos diferentes materiais que compõe a as amostras. Isto poderia ser feito por analise elementar, mas dificuldades na abertura das amostras inviabilizaram tal procedimento, até o presente momento.

Figura 36 - Curvas de magnetização em função do campo magnético aplicado obtidas à 300 K. Em vermelho, amostra CS1; em azul, amostra CS2; em verde, amostra A8.



No entanto, um resultado importante é que o comportamento magnético das amostras mostrou-se similar para todas. Este comportamento pode ser melhor analisado, observando a ampliação da região central da curvas na Figura 36, a qual mostra que há uma pequena abertura da histerese, e o valor obtido de coercividade (H_c) é igual para todas as amostras. Tal valor, igual a 41 Oe corresponde a um valor extremamente baixo, o que indica que os materiais possuem um comportamento superparamagnético a 300K, mesmo após os procedimentos de conjugação realizados.

A análise do comportamento óptico das amostras conjugadas foi feita a partir da espectroscopia de UV-vis, comparando os espectros das dispersões aquosas dos

materiais conjugados obtidos, com os espectros das dispersões aquosas das NPs de Au antes da conjugação. Na Figura 37, são apresentados os espectros das amostras **CS1** e **B1**, observando os espectros verifica-se que ocorre um grande alargamento da banda plasmon na amostra conjugada (**CS1**) quando comparado com o espectro das NPs usadas na conjugação (**B1**). Quando é observado os espectros das amostras **CS2** e **B1@AMU**, Figura 38, também verifica-se um alargamento da banda plasmon na amostra conjugada. Estes alargamentos podem estar associados ao estado de aglomeração em que os sistemas se encontram, o que corrobora o observado da analise da por MET. Entretanto, possíveis interações devido ao caráter magnético das NPs não podem ser descartadas e um estudo mais aprofundado deve ser realizado em trabalhos futuros.

Figura 37 - Espectros de UV-Vis. Em vermelho, dispersão aquosa da amostra CS1 (material conjugado); em azul, dispersão aquosa da amostra B1 (NPs de Au usadas na conjugação).

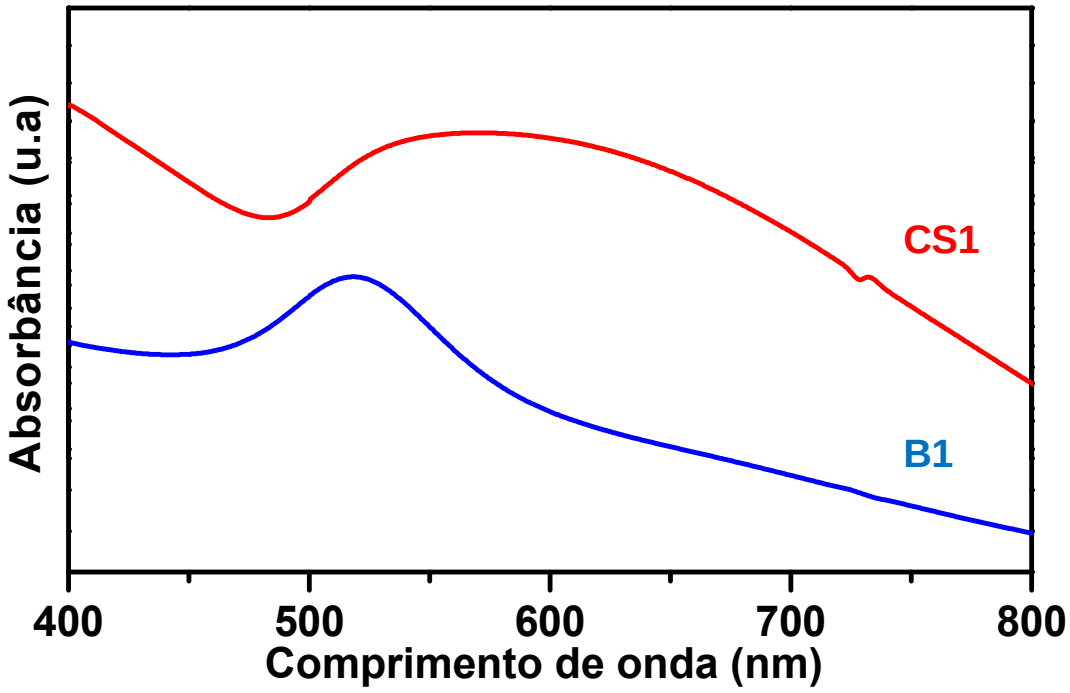
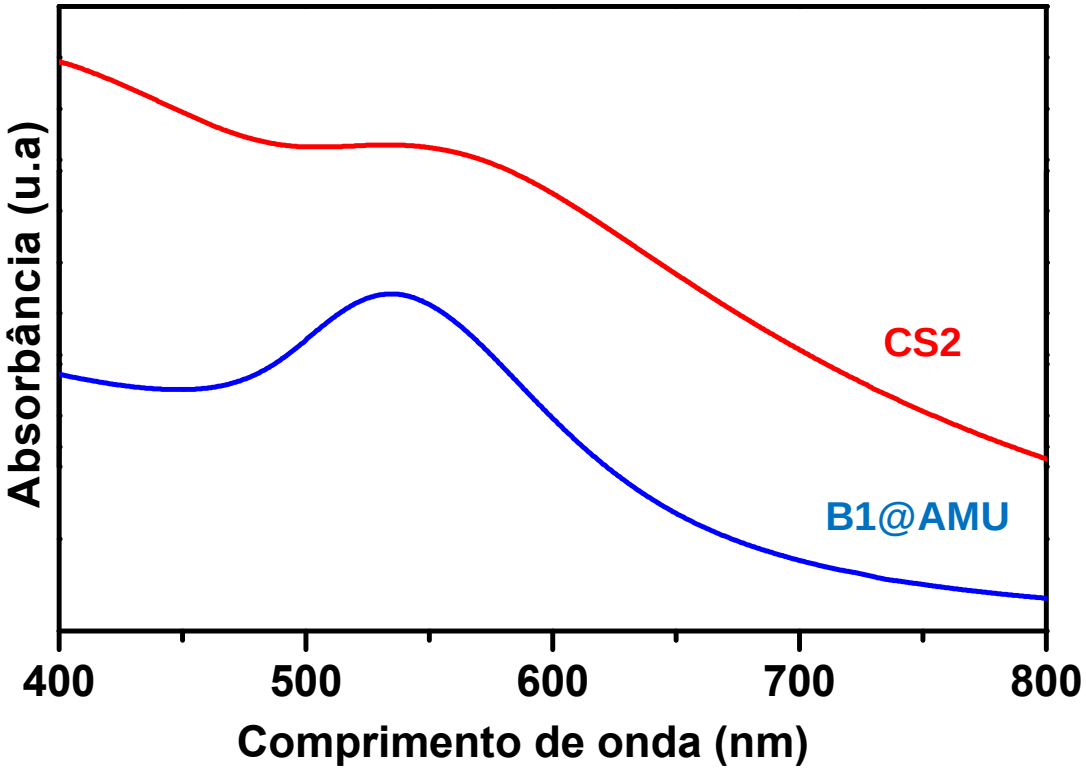


Figura 38 - Espectros de UV-Vis. Em vermelho, dispersão aquosa da amostra CS2 (material conjugado); em azul, dispersão aquosa da amostra B1@AMU (NPs de Au usadas na conjugação).



5 CONCLUSÕES

Os métodos empregados para a síntese das NPs de magnetita possibilitaram obter informações de como a modificação de parâmetros experimentais, tais como, solvente, agentes de superfície e o tipo de percussor metálico, influenciam na formação das NPs. Além disso, tais métodos levaram a formação de NPs com a estrutura cristalina desejada, magnetita, com diferentes tamanhos e formas sendo que para todos os casos os sistemas obtidos apresentaram baixa polidispersividade. Entretanto, apesar de ter sido realizada muitas sínteses durante o decorrer deste trabalho, sendo que muitas nem foram descritas no presente texto, não foi obtido NPs na faixa de tamanho desejada, mesmo em casos que se tentou reproduzir os resultados da literatura indicando que há uma necessidade de intensas investigações para se compreender os mecanismos de formação que regem os sistemas nanométricos, uma vez que a ausência de reprodutibilidade em diversos trabalhos parece estar centrada devido à complexidade envolvida nas sínteses de NPs em sistemas monodispersos.

Nas etapas de modificação de superfície das NPs de magnetita foram observadas a substituição parcial dos ligantes, seja pelo MPTMS e pelo APTMS, possibilitando que os materiais fossem utilizados nas etapas de conjugações com as NPs de ouro.

A síntese das NPs de Au levou a formação de material na faixa de tamanho desejada e com controle de forma e tamanho. O procedimento utilizado para modificação de superfície mostrou-se eficiente, indicando que ocorreu a substituição de ligantes. Entretanto, observou-se um deslocamento da banda plasmon em relação ao material como sintetizado, decorrente da formação de aglomerados de partículas.

Ao que diz respeito às etapas de conjugação das NPs de magnetita e de Au mostraram-se efetivas em relação às evidencias de formação de ligações covalentes entre os grupos funcionais contidos em suas respectivas superfícies. No entanto, foi observada a formação de aglomerados, indicando que estas etapas não apresentaram rigor no controle sobre o tamanho e a forma dos materiais conjugados. Indicando que ainda há parâmetros que devem ser adequados durante e mesmos anteriormente a estas etapas, como por exemplo, a obtenção de NPs de magnetita maiores, e ainda a realização de modificações de superfícies que levem a

uma substituição total, para as NPs de magnetita, e sem formação de aglomerados para as NPs de Au.

Em relação às propriedades foi observado o alargamento da banda plasmon, que pode estar associado à formação dos aglomerados ou ainda a algum tipo de interação magneto-plasmônica do sistema, tais hipóteses devem ser investigadas em trabalhos futuros. Além das conclusões em relação às propriedades ópticas, pode-se observar que comportamento magnético dos materiais obtidos foi mantido mesmo após as etapas de conjugação, observando-se o comportamento superparamagnético.

Em suma, com as informações obtidas pode-se dizer que muitos estudos devem ser sistematicamente feitos quando se trabalha com sistemas nanométricos altamente estruturados, devido à complexidade na síntese de NPs com rigor controle de tamanho e forma, como também a engenharia de superfície que tais sistemas necessitam. Os resultados obtidos neste trabalho indicam que se for evitada a formação de aglomerados nas etapas de conjugação, a banda plasmon seria mais bem estudada em relação ao seu comportamento em tais sistemas, sendo possível levar à manutenção desta, permitindo a obtenção de materiais com propriedades interessantes, com potenciais aplicações em biomedicina e em outras áreas.

REFERÊNCIAS

1. CAO, G. **Nanostructures & nanomaterials synthesis properties and applications**. London: Imperial College Press, 2004. 433 p.

2. ANTONIAK, C.; FARLE, M. Magnetism at the nanoscale: The case of FePt. **Modern Physics Letters B**, v. 21, n. 18, p. 1111-1131, 2007.

3. LEE, Y. M.; GARCIA, M. A.; HULS, N. A. F.; SUN, S. H. Synthetic tuning of the catalytic properties of Au-Fe_3O_4 nanoparticles. **Angewandte Chemie-International Edition**, v. 49, n. 7, p. 1271-1274, 2010.

4. SONDI, I.; SALOPEK-SONDI, B. Silver nanoparticles as antimicrobial agent: a case study on E-coli as a model for Gram-negative bacteria. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 275, n. 1, p. 177-182, 2004.

5. BHASKAR, S.; TIAN, F. R.; STOEGER, T.; KREYLING, W.; DE LA FUENTE, J. M.; GRAZU, V.; BORM, P.; ESTRADA, G.; NTZIACHRISTOS, V.; RAZANSKY, D. Multifunctional nanocarriers for diagnostics, drug delivery and targeted treatment across blood-brain barrier: perspectives on tracking and neuroimaging. **Particle and Fibre Toxicology**, v. 7, n. 3, p. 1-25, 2010.

6. PAUL, S.; PEARSON, C.; MOLLOY, A.; COUSINS, M. A.; GREEN, M.; KOLLIOPOULOU, S.; DIMITRAKIS, P.; NORMAND, P.; TSOUKALAS, D.; PETTY, M. C. Langmuir-Blodgett film deposition of metallic nanoparticles and their application to electronic memory structures. **Nano Letters**, v. 3, n. 4, p. 533-536, 2003.

7. GAO, J. H.; GU, H. W.; XU, B. Multifunctional magnetic nanoparticles: design, synthesis, and biomedical applications. **Accounts of Chemical Research**, v. 42, n. 8, p. 1097-1107, 2009.

8. OLIVEIRA, M. M. **Nanopartículas de prata e seus nanocompósitos com polianilina: síntese, caracterização e propriedades**. 2005. 175 f. Tese (Doutorado em Química)-Universidade Federal do Paraná, Coritiba, 2005.

9. CALLISTER, W. D. **Materials science and engineering:** an introduction. 7. ed. New York: John Wiley, 2007. 832 p.

10. CULLITY, B. D.; GRAHAM, C. D. **Introduction to magnetic materials**. 2. ed. New Jersey: John Wiley, 2009. 544 p.

11. BECK JR, W. **Nanopartículas metálicas recobertas com óxido de ferro: intensificação das propriedades magnéticas da nanopartícula e funcionalização para aplicação em biomedicina.** 2011. 94 f. Dissertação (Mestrado em Química, Físico-Química)-Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2011.

12. FARIA, R. N.; LIMA, L. F. C. P. **Introdução ao magnetismo dos materiais**. São Paulo: Livraria da Física, 1995. 192 p.

13. MORUP, S.; N; FRANDSEN, C.; HANSEN, M. F. Uniform excitations in magnetic nanoparticles. **Beilstein Journal of Nanotechnology**, v. 1, p. 48-54, 2010.

14. VARANDA, L. C.; JAFELICCI, M.; IMAIZUMI, M. Temperature dependence and magnetocrystalline anisotropy studies of self-assembled $L1_0$-$Fe_{55}Pt_{45}$ ferromagnetic nanocrystals. **Journal of Applied Physics**, v. 101, n. 12, 2007.

15. KELLY, K. L.; CORONADO, E.; ZHAO, L. L.; SCHATZ, G. C. The optical properties of metal nanoparticles: the influence of size, shape, and dielectric environment. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 107, n. 3, p. 668-677, 2003.

16. TOMA, H. E.; ZAMARION, V. M.; TOMA, S. H.; ARAKI, K. The coordination chemistry at gold nanoparticles. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 7, p. 1158-1176, 2010.

17. NOGUEZ, C. Surface plasmons on metal nanoparticles: the influence of shpae and physical environment. **Journal of Physical Chemistry C**, v. 111, n. 10, p. 3806-3819, 2007.

18. MAIER, S. A. **Plasmonics**: fundamentals and applications**.** New York: Springer, 2007. 233 p.

19. LIZ-MARZÁN, L. M. Nanometals: formation and color. **Materials Today**, v. 7, n. 2, p. 26-31, 2004.

20. LINK, S.; EL SAYED, M. A. Spectral properties and relaxation dynamics of surface plasmon electronic oscillations in gold and silver nanodots and nanorods. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 103, n. 40, p. 8410-8426, 1999.

21. GHOSH, S. K.; PAL, T. Interparticle coupling effect on the surface plasmon resonance of gold nanoparticles: from theory to applications. **Chemical Reviews**, v. 107, n. 11, p. 4797-4862, 2007.

22. HAO, R.; XING, R. J.; XU, Z. C.; HOU, Y. L.; GAO, S.; SUN, S. H. Synthesis, functionalization, and biomedical applications of multifunctional magnetic nanoparticles. **Advanced Materials**, v. 22, n. 25, p. 2729-2742, 2010.

23. LI, Z.; WEI, L.; GAO, M. Y.; LEI, H. One-pot reaction to synthesize biocompatible magnetite nanoparticles. **Advanced Materials**, v. 17, n. 8, p. 1001-1005, 2005.

24. SUN, X. H.; ZHENG, C. M.; ZHANG, F. X.; YANG, Y. L.; WU, G. J.; YU, A. M.; GUAN, N. J. Size-controlled synthesis of magnetite (Fe_3O_4) nanoparticles coated with glucose and gluconic acid from a single Fe(III) precursor by a sucrose bifunctional hydrothermal method. **Journal of Physical Chemistry C**, v. 113, n. 36, p. 16002-16008, 2009.

25. PUNTES, V. F.; KRISHNAN, K. M.; ALIVISATOS, A. P. Colloidal nanocrystal shape and size control: the case of cobalt. **Science**, v. 291, n. 5511, p. 2115-2117, 2001.

26. SUN, S. H.; ZENG, H.; ROBINSON, D. B.; RAOUX, S.; RICE, P. M.; WANG, S. X.; LI, G. X. Monodisperse MFe_2O_4 (M = Fe, Co, Mn) nanoparticles. **Journal of the American Chemical Society**, v. 126, n. 1, p. 273-279, 2004.

27. CHEN, H. M.; HSIN, C. F.; CHEN, P. Y.; LIU, R. S.; HU, S. F.; HUANG, C. Y.; LEE, J. F.; JANG, L. Y. Ferromagnetic $CoPt_3$ nanowires: structural evolution from fcc to ordered $L1_2$. **Journal of the American Chemical Society**, v. 131, n. 43, p. 15794-15801, 2009.

28. CHOU, S. W.; SHAU, Y. H.; WU, P. C.; YANG, Y. S.; SHIEH, D. B.; CHEN, C. C. In vitro and in vivo studies of FePt nanoparticles for dual modal CT/MRI molecular imaging. **Journal of the American Chemical Society**, v. 132, n. 38, p. 13270-13278, 2010.

29. SUN, S. H. Recent advances in chemical synthesis, self-assembly, and applications of FePt nanoparticles. **Advanced Materials**, v. 18, n. 4, p. 393-403, 2006.

30. SHI, W. L.; ZENG, H.; SAHOO, Y.; OHULCHANSKYY, T. Y.; DING, Y.; WANG, Z. L.; SWIHART, M.; PRASAD, P. N. A general approach to binary and ternary hybrid nanocrystals. **Nano Letters**, v. 6, n. 4, p. 875-881, 2006.

31. XU, C.; XIE, J.; HO, D.; WANG, C.; KOHLER, N.; WALSH, E.; MORGAN, J.; CHIN, Y. E.; SUN, S. Au–Fe_3O_4 dumbbell nanoparticles as dual-functional probes. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 47, n. 1, p. 173-176, 2008.

32. GU, H. W.; HO, P. L.; TSANG, K. W. T.; WANG, L.; XU, B. Using biofunctional magnetic nanoparticles to capture vancomycin-resistant enterococci and other gram-positive bacteria at ultralow concentration. **Journal of the American Chemical Society**, v. 125, n. 51, p. 15702-15703, 2003.

33. BAO, F.; YAO, J. L.; GU, R. A. Synthesis of magnetic Fe_2O_3/Au core/shell nanoparticles for bioseparation and immunoassay based on surface-enhanced Raman spectroscopy. **Langmuir**, v. 25, n. 18, p. 10782-10787, 2009.

34. XU, C. J.; WANG, B. D.; SUN, S. H. Dumbbell-like Au-Fe_3O_4 nanoparticles for target-specific platin delivery. **Journal of the American Chemical Society**, v. 131, n. 12, p. 4216-4217, 2009.

35. LEE, J. H.; JUN, Y. W.; YEON, S. I.; SHIN, J. S.; CHEON, J. Dual-mode nanoparticle probes for high-performance magnetic resonance and fluorescence imaging of neuroblastoma. **Angewandte Chemie-International Edition**, v. 45, n. 48, p. 8160-8162, 2006.

36. WANG, L. Y.; LUO, J.; FAN, Q.; SUZUKI, M.; SUZUKI, I. S.; ENGELHARD, M. H.; LIN, Y. H.; KIM, N.; WANG, J. Q.; ZHONG, C. J. Monodispersed core-shell Fe_3O_4@Au nanoparticles. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 109, n. 46, p. 21593-21601, 2005.

37. XU, Z. C.; HOU, Y. L.; SUN, S. H. Magnetic core/shell Fe_3O_4/Au and Fe_3O_4/Au/Ag nanoparticles with tunable plasmonic properties. **Journal of the American Chemical Society**, v. 129, n. 28, p. 8698-8699, 2007.

38. LU, L. Y.; ZHANG, W. T.; WANG, D.; XU, X. G.; MIAO, J.; JIANG, Y. Fe@Ag core-shell nanoparticles with both sensitive plasmonic properties and tunable magnetism. **Materials Letters**, v. 64, n. 15, p. 1732-1734, 2010.

39. YU, H.; CHEN, M.; RICE, P. M.; WANG, S. X.; WHITE, R. L.; SUN, S. H. Dumbbell-like bifunctional Au-Fe_3O_4 nanoparticles. **Nano Letters**, v. 5, n. 2, p. 379-382, 2005.

40. SUN, S.; ZENG, H. Size-controlled synthesis of magnetite nanoparticles. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, n. 28, p. 8204-8205, 2002.

41. VARANDA, L. C.; JAFELICCI, M. Self-assembled FePt nanocrystals with large coercivity: reduction of the fcc-to-$L1_0$ ordering temperature. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, n. 34, p. 11062-11066, 2006.

42. MAITY, D.; CHANDRASEKHARAN, P.; FENG, S. S.; JUN-MIN, X.; JUN, D. Polyol-based synthesis of hydrophilic magnetite nanoparticles. **Journal of Applied Physics**, v. 107, n. 9, 2010.

43. CAI, W.; WAN, J. Q. Facile synthesis of superparamagnetic magnetite nanoparticles in liquid polyols. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 305, n. 2, p. 366-370, 2007.

44. SCHLADT, T. D.; GRAF, T.; TREMEL, W. Synthesis and characterization of monodisperse manganese oxide nanoparticles-evaluation of the nucleation and growth mechanism. **Chemistry of Materials**, v. 21, n. 14, p. 3183-3190, 2009.

45. NEVES, H. R. **Nanopartículas antiferromagnéticas de MnO para aplicações em biomedicina como agentes de contraste.** 2011. 78 f. Dissertação (Mestrado em Química, Físico-Química)-Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2012.

46. DE PALMA, R.; PEETERS, S.; VAN BAEL, M. J.; VAN DEN RUL, H.; BONROY, K.; LAUREYN, W.; MULLENS, J.; BORGHS, G.; MAES, G. Silane ligand exchange to make hydrophobic superparamagnetic nanoparticles water-dispersible. **Chemistry of Materials**, v. 19, n. 7, p. 1821-1831, 2007.

47. MARTIN, M. N.; BASHAM, J. I.; CHANDO, P.; EAH, S. K. Charged gold nanoparticles in non-polar solvents: 10-min synthesis and 2D self-assembly. **Langmuir**, v. 26, n. 10, p. 7410-7417, 2010.

48. HUNTER, R. J. **Foundations of colloid science**. 2. ed. Oxford: Oxford University, 2001. 806 p.

49. PARK, J.; JOO, J.; KWON, S. G.; JANG, Y.; HYEON, T. Synthesis of monodisperse spherical nanocrystals. **Angewandte Chemie-International Edition**, v. 46, p. 4630-4660, 2007.

50. YU, W. W.; FALKNER, J. C.; YAVUZ, C. T.; COLVIN, V. L. Synthesis of monodisperse iron oxide nanocrystals by thermal decomposition of iron carboxylate salts. **Chemical Communications**, n. 20, p. 2306-2307, 2004.

51. PARK, J.; AN, K. J.; HWANG, Y. S.; PARK, J. G.; NOH, H. J.; KIM, J. Y.; PARK, J. H.; HWANG, N. M.; HYEON, T. Ultra-large-scale syntheses of monodisperse nanocrystals. **Nature Materials**, v. 3, n. 12, p. 891-895, 2004.

52. CORNELL, R. M.; SCHWERTMANN, U. **The iron oxides:** structure, properties, reactions occurences and uses. 2. ed. Weinheim: WILLEY-VCH, 2003. 664 p.

53. BRONSTEIN, L. M.; HUANG, X.; RETRUM, J.; SCHMUCKER, A.; PINK, M.; STEIN, B. D.; DRAGNEA, B. Influence of iron oleate complex structure on iron oxide nanoparticle formation. **Chemistry of Materials**, v. 19, n. 15, p. 3624-3632, 2007.

54. SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Spectrometric identification of organic compounds**. 7. ed. New York: John Wiley, 2005. 502 p.

55. NAKAMOTO, K. **Infrared and raman spectra of inorganic and coordination Compounds:** applications in coordination, organometallic, and bioinorganic chemistry:. 6 ed. New York: John Wiley, 2009. Part B.

56. MONTALBETTI, C. A. G. N.; FALQUE, V. Amide bond formation and peptide coupling. **Tetrahedron**, v. 61, n. 46, p. 10827-10852, 2005.

57. BINI, R. A. **Síntese e funcionalização de superfície de óxidos de ferro superparamagnético.** 2011. 122 f. Tese (Doutorado em Química)-Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2011.